

SERUMGRUPPENSYSTEME: Gc Gm InV
BEI PARAPROTEINÄMIEN

CHRISTIANE MAISS

1991



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553801_0073

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegl
und dem Klinisch-Chemischen Institut des
Städtischen Krankenhauses München-Harlaching
Chefarzt: Priv. Doz. Dr. M. Knedel

SERUMGRUPPENSYSTEME : Gc Gm InV
BEI PARAPROTEINÄMIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Cristiane Maiss
aus Berlin

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. M. Knedel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.7.1971



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 <u>Einleitung</u>	1
2 <u>Allgemeiner Teil</u>	3
2.1 Proteinsynthese und ihre genetische Kontrolle	3
2.1.1 Synthese eines Proteins	3
2.1.2 Theorie der genetischen Kontrolle	3
2.2 Normales und pathologisches Serum-Eiweißbild	4
3 <u>Spezieller Teil</u>	9
3.1 Immunglobuline (Ig) und Paraproteine	9
3.1.1 Definition und Einteilung der Immunglobuline	9
3.1.2 Charakterisierung der Paraproteine	10
3.1.3 Strukturanalyse der Immunglobuline und Paraproteine	11
3.1.3.1 Vorbedingung für die Strukturanalyse	11
3.1.3.2 Fragmentierung durch Papain, Pepsin, Merkaptan	12
3.1.3.3 Beziehung der Fragmente zueinander	13
3.1.3.4 Leichtkettenstruktur	15
3.1.3.5 Schwerkettenstruktur	18
3.1.4 Genetische Kontrolle der Ig-Struktur	21
3.2 Serumgruppensysteme	23
3.2.1 Pseudocholesterasevarianten	23
3.2.2 Hp-System	24
3.2.3 Tf-System	25
3.2.4 Doppelalbuminämie	25
3.2.5 Ag-System	26
3.2.6 Oz-Faktor	27
3.2.7 Am-Faktor	27

	Seite
3.2.8 Gc-System	27
3.2.8.1 Einleitung	27
3.2.8.2 Vererbungsmodus des Gc-Systems	27
3.2.8.3 Phänotypische Variationen des Gc-Systems	28
3.2.8.4 Genetische Variationen des Gc-Systems	29
3.2.8.5 Prozentuale Häufigkeit der Gc-Allele	29
3.2.8.6 Isolierung der Gc	33
3.2.9 Gm- und InV-System	33
3.2.9.1 Einleitung	33
3.2.9.2 Prozentuale Häufigkeit der Gm- und InV-Faktoren	36
3.2.9.3 Beziehungen der genetischen Faktoren zu Untergruppen von Ig-Molekülen	37
3.2.9.4 Lage der Gruppendeterminanten in der Aminosäure-Sequenz	40
3.2.9.5 Wirkung der Gm- und InV-Faktoren in Abhängigkeit von der Struktur des Moleküls	41
3.2.9.6 Vererbungsmodus der Gm- und InV-Faktoren	42
3.2.9.7 Forensische und populationsgenetische Fragestellungen	49
3.3 Eigene Untersuchungen	50
3.3.1 Untersuchungsmethoden	50
3.3.1.1 Immunelektrophorese	50
3.3.1.2 Hämagglutinationshemmungstest	51
3.3.2 Untersuchungsgut	51
3.3.3 Ergebnisse	52
3.3.3.1 Gc-Bestimmungen	52
3.3.3.2 Gm- und InV-Bestimmungen	53
3.4 Diskussion	60
3.5 <u>Zusammenfassung</u>	70
4 <u>Literaturverzeichnis</u>	72

1. E I N L E I T U N G

Niemand konnte im Jahre 1955 ahnen, daß die von dem kanadischen Biochemiker Smithies entdeckten genetisch determinierten Variationen des menschlichen Plasmaproteins Haptoglobin den Ausgangspunkt für ein völlig neues Forschungsgebiet, der Serumgruppenserologie, bilden würden. Die Zahl bekannter Variationen menschlicher Serumproteine hat seither schnell zugenommen.

Voraussetzung für den raschen Fortschritt auf diesem Arbeitsgebiet war die Entwicklung geeigneter physikochemischer und immunologischer Untersuchungsmethoden zur Trennung und Charakterisierung der einzelnen Serumproteine. Besonders bewährt haben sich der Agargeldiffusionstest von Ouchterlony (151, 152, 153), die Immunelektrophorese (75), die Stärkegelelektrophorese (191) und der Agglutinationshemmungstest (78).

Durch die Bemühungen zahlreicher Untersucher wie Serologen, Immunologen, Biochemiker, Genetiker und Anthropologen hat sich ein enormes Wissen über die Serumgruppensysteme angesammelt.

Bei allen bisher bekannten Serumgruppensystemen konnte ein Erbgang mit kodominanten, autosomalen Allelen nachgewiesen werden. Es konnten populationsgenetische Fragestellungen beantwortet werden und wertvolle Hinweise für die Aufgaben der forensischen Medizin gewonnen werden. Im Gegensatz zu den Defektopathoproteinämien, bei denen im homozygoten Zustand ein spezifisches Krankheitsbild hervorgerufen wird, scheinen die genetisch bedingten Strukturunterschiede der einzelnen Serumgruppensysteme keine Krankheitsbilder zu verursachen.

Nach eingehender Untersuchung verschiedener Arbeitsgruppen (221, 173, 31) kann es heute als gesichert angesehen werden, daß zwischen dem ABO Blutgruppensystem oder ein-

zelen Serumgruppensystemen einerseits und bestimmten Krankheiten oder Krankheitsgruppen andererseits eine statistische Beziehung besteht. Von besonderem Interesse ist das Verhältnis zwischen Serumgruppensystemen und Paraproteinämien, da es sich hier um Extremfälle der Eiweißstörungen handelt. Die komplizierte Struktur der Immunglobulin- bzw. Paraprotein-Moleküle, den Trägern des Gm- und InV-Serumgruppensystems, ist heute weitgehend aufgeklärt. Die Fülle bekannter Antigendeterminanten auf diesen Molekülen und ihre genetische Abhängigkeit voneinander erlauben eine genaue Vorstellung über die Synthesebedingungen dieser Proteine und über die genetische Kontrolle der Moleküle.

Die vorliegende Arbeit soll nach einer kurzen Einführung in die Physiologie und Pathophysiologie der Serumproteine auf das komplizierte Antigen-Mosaik der Immunglobuline und seine genetische Steuerung eingehen.

Es folgt eine ausführliche Darstellung der Serumgruppensysteme Gc, Gm und InV.

Im experimentellen Teil der Arbeit wird mit Hilfe immunologischer Untersuchungsmethoden die Frequenzverteilung der Gc-, Gm- und InV-Faktoren bei Paraproteinseren ermittelt. Diese Ergebnisse sollen dazu beitragen, folgende Fragestellungen zu beantworten:

- 1) Unterscheiden sich die Frequenzen von genetisch determinierten Serumgruppenkomponenten (Gc, Gm, InV) bei Normalseren und bei Paraproteinseren ? Wenn ja, ist die Differenz signifikant ?
- 2) Besteht bei Paraproteinseren möglicherweise dann eine Differenz der Frequenzangaben von Gruppendeterminanten, wenn jede Paraproteinuntergruppe einzeln bewertet wird ?
- 3) Kann eine Beziehung zwischen paraproteinämischen Erkrankungen und einer bestimmten Blutgruppe bzw. dem Rhesusfaktor nachgewiesen werden ?

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1 PROTEINSYNTHESE UND IHRE GENETISCHE KONTROLLE

2.1.1 Synthese eines Proteins

Ein Protein wird aus einer Vielzahl von Aminosäuren (AS) aufgebaut, die zu Peptidketten kondensieren (110, 103). Die Sequenz der AS ist genetisch festgelegt. Übermittler ist die Desoxyribonukleinsäure (DNS). Die einzelnen Nukleoside sind durch Phosphorsäure verbunden. Die Sekundärstruktur der DNS beruht auf Basenpaarung. (Adenin-Thymin und Guanin-Cytosin) Die Basensequenz der DNS determiniert die AS-Sequenz der Peptide und damit die Struktur der Proteine (224, 41):

Die Wasserstoffbindungen der Basen der DNS werden getrennt. Jeder einzelne Strang dient als Matritze für die Bildung von messenger-Ribonukleinsäure (m-RNS). Diese verläßt den Zellkern und fixiert sich auf dem Mikrosomen. Nun kann mit Hilfe des Transfer-RNS (t-RNS) die entsprechende AS-Sequenz abgelesen werden (173, 103). Bei der Übersetzung des genetischen Code in die AS-Sequenz der Peptidkette beginnt die Synthese immer am N-terminalen Ende der Kette (45).

Es folgt durch die Wirkung von Nebenvalenzen die Bildung von Alpha-Helix und Tertiärstruktur.

2.1.2 Theorie der genetischen Kontrolle der Proteinsynthese

Nach Jacob und Monod (106) soll die oben geschilderte Proteinsynthese von sogenannten Operatorgenen gesteuert

werden. Das Operatorgen sei mit dem Strukturgen gekoppelt oder Anteil desselben. Zugeordnete Regulatorgene haben Einfluß auf einen Repressor, der das Operatorgen hemmt. Zusätzlich wird die Existenz eines bestimmten Stoffes, des sogenannten Inducers angenommen, der den Repressor dahingehend verändert, daß eine Hemmung des Operatorgens nicht mehr möglich ist. Die Theorie der genetischen Kontrolle der Proteinsynthese (106) ist die Grundlage zum Verständnis der Defektopathoproteinämien und der genetischen Variationen der Plasmaproteine, auch Serumgruppensysteme genannt (35, 44).

2.2 NORMALES UND PATHOLOGISCHES SERUMEIWEISSBILD

Für jede einzelne Proteinfraction im Serum ist die Konzentration auf einen bestimmten Spiegel eingestellt. Die Höhe dieses Spiegels ist abhängig von Synthese, Abbau und Verbrauch oder Verlust des jeweiligen Serumproteins (103). "Proteinämie" umschreibt den Gesamteiweißgehalt des Serums. Man unterscheidet demzufolge zwischen Normo- Hypo- und Hyperproteinämie. Eine Störung des Gleichgewichts im Eiweißstoffwechsel kann durch ein Rückkopplungssystem gebessert oder ausgeglichen werden. Bei gedrosselter Zufuhr (exogenes Eiweißmangelsyndrom) wird der Katabolismus soweit gedrosselt, daß sich "Einfuhr" und "Ausfuhr" wieder gleichen. Bei Proteinverlustsyndromen (renal, cutan, enteral) wird die Erneuerungsrate enorm gesteigert und auch hier stellt sich ein neues Gleichgewicht (steady state) ein.

Die normale Zusammensetzung des Eiweiß-Spektrums bzw. das normale Verhältnis der einzelnen Eiweißfraktionen zueinander nennt man Euproteinämie. Tabelle I gibt einen Überblick über die normalen Proteinkonzentrationen im

Tabelle I

Normale Proteinkonzentrationen im menschlichen Serum
(nach einer Tabelle der Behring-Werke, Marburg/Lahn)

Protein	Moleku- largew.	Peptid- geh. %	mg% im Serum	biologische Funktion
Präalbumin	61000	99	25	Thyroxin-Bindung
Albumin	69000	100	4400	Eiweißreserve Iontentransport
saures alpha1- Glykoprotein	44100	62	90	-
alpha-1- Lipoprotein	200000	45	360	Lipoidtransport Hormontransport
alpha-1 Antitrypsin	45000	86	290	Proteinaseinhi- bitor
Gc-Globulin	50800	96	40	-
Coeruloplasmin	160000	89	30	Kupferbindung
alpha-HS Glycoprotein	49000	87	60	-
Haptoglobin	100000	81	160	Hämoglobin- bindung
alpha-2 Makroglobulin	820000	92	240-290	Hormonbindung Proteinaseinhi- bitor
Plasminogen	143000	91	30	Plasminproenzym
B-Lipoprotein	3200000	19	530	Lipoidtransport
Hämopexin	80000	77	100	Häminbindung
B1C-Globulin	-	97	110	Komplementfaktor
Transferrin	90000	95	295	Eisenbindung Eisentransport
Fibrinogen	341000	97	300	gerinnbares Protein
C-reaktives Protein	-	-	1	-
B2-Glycopro- tein	40000	81	20	-
Gamma-G- Globulin	160000	97	1250	Antikörper
Gamma-A- Globulin	160000	92	210	Antikörper
Gamma-M- Globulin	1000000	88	125-160	Antikörper
Gamma-D- Globulin	150000	-	3	Antikörper
Gamma-E- Globulin	-	-	-	allerg. Antikörper, Reagine

menschlichen Serum, die Aufteilung und Benennung der Proteine geschah nach ihrer Lage in der Immunelektrophorese.

Ist das Eiweiß-Spektrum in seiner Zusammensetzung gestört - hierbei werden nur die Massen-Proteine berücksichtigt -, so spricht man von einer Pathoproteinämie. Die Pathoproteinämie wird aufgeteilt in Dys-, Para- und Defekt-Patho-Proteinämie:

Dysproteinämien sind meist unspezifisch, d.h. sie gehen selten mit spezifischen, diagnostisch signifikanten Abweichungen des Serumbildes einher. Ein und dieselbe Krankheit kann verschiedene Typen und Grade der Dysproteinämie aufweisen, während viele entzündlich-reaktive Erkrankungen das gleiche Dysproteinämbild hervorgerufen.

Das typische Dysproteinämbild bei akuten Entzündungen zeigt eine Erhöhung des Fibrinogens, des alpha-2-Lipoproteins, des alpha-2-Makroglobulin, des Haptoglobulins, des Joerdingplasmins, das auftreten des normalerweise nicht nachweisbaren G-reaktiven Proteins und eine Verminderung von Albumin und Transferrin. Bei chronischer Entzündung, bei Autoimmunkrankheiten, bei Leberkrankheiten und Nephrosen tritt eine starke Ig-Vermehrung auf, Albumin und Transferrine sind vermindert. Die Vermehrung der drei Ig ist nicht immer gleichmäßig. Bei Leberdyskrasie steigen Gamma-G- und Gamma-A-globuline, bei akuter Hepatitis mehr die Gamma-M-Globuline.

Dysproteinämien bei Nephrosen zeichnen sich aus durch Verminderung von Albumin, Transferrin, Gamma-A- und Gamma-G-Globulin und durch Vermehrung von Alpha 2 M-, Gamma-M-, Beta 1 A- und Lipoproteidfraktionen.

Paraproteine sind abnorm strukturierte, homogene Proteine aus der Gruppe der Ig (Siehe unter 3.1.2).

Paraproteinämien weisen sich durch signifikante Abweichungen im Serumbild aus. Die Vermehrung von Paraproteinen

mit ihrer physikochemischen Einheitlichkeit rufen eine besonders schmalbasige Form der Gamma-Zacke in der Papierelektrophorese hervor und eine pathologisch deformierte Ig-Präzipitationslinie in der Immunelektrophorese.

Unter Defektopathoproteinämien versteht man vererbte, bleibende Mangelzustände bestimmter Serumproteine. Genetische Untersuchungen zeigen, daß der Vererbungsmodus rezessiv autosomal ist. Nur im homozygoten Zustand, d.h. bei Fehlen der Normalallele wird die Erkrankung manifest. Die Abwesenheit eines bestimmten Eiweißkörpers und damit das Fehlen seiner biologischen Funktion bedingt ein spezifisches Krankheitsbild. Der heterozygote Genotyp bei rezessiven Erbweisen weist zwar eine signifikante Verminderung des betreffenden Proteins nach, klinisch jedoch erscheint der Patient gesund.

Eine Ursache für die Synthesestörung bei Defektopathoproteinämien ist nur bei der α -Gamma-Globulinämie bekannt. Hier fehlen die lymphoiden Plasmazellen und ihre Vorstufen fast vollständig.

Jacob und Monod (106) vermuten für die Ursache weiterer Defektopathoproteinämien Kontrollgenmutationen, also Mutationen von Regulatorgenen bzw. von Repressor und Inducer.

Folgende Tabelle bringt eine Übersicht über die bisher bekannten Defektopathoproteinämien.

Tabelle II

Defektpathoproteinämien

(Quantitative Anomalien menschlicher Serumproteine)

Afibrinogenämie	Rabe u.a.	1920	(170)
Agammaglobulinämie	Bruton	1952	(25)
Analbuminämie	Bennhold u.a.	1954	(16)
Acoceruloplasminämie (M. Wilson)	Bearn u.a.	1956	(12)
B2-A u. B2-M-Mangel	Giedon u.a.	1957	(72)
Antikörpermangelsyndrom	Barandun	1959	(10)
Ahaptoglobinämie	Galatius-Jensen	1960	(69)
	Giblett u.a.	1960	(71)
A- β -lipoproteinämie	Salt u.a.	1960	(186)
Atransferrinämie (Asiderophilinämie)	Heilmeyer	1961	(87)
Analphalipoproteinämie (Tangierkrh.)	Kummer u.a.	1963	(119)

3. S P E Z I E L L E R T E I L

3.1 IMMUNGLOBULINE (Ig) UND PARAPROTEINE

3.1.1 Definition und Einteilung der Immunglobuline

Unter Immunglobulinen versteht man Proteine tierischen Ursprungs mit Antikörperaktivität (209, 102) und Proteine, die ihnen in ihrer chemischen Struktur und Antigenspezifität verwandt sind (223). Proteine, bei denen die Antikörperaktivität bisher noch nicht nachgewiesen wurde, werden auch mit eingeschlossen. So z.B. Paraproteine, Bence-Jones-Proteine und natürlich vorkommende Untergruppen der Ig (223).

NOMENKLATUR DES IMMUNGLOBULINSYSTEMS (223)

<u>Immunglobuline</u>		<u>Synonyma</u>
IgG	=	Gamma-G, 7SGamma, 6, 6SGamma, Gamma2, GammaSS
IgA	=	Gamma-A, Gamma1A, Betha2A
IgM	=	Gamma-M, Betha2M, 19SGamma, Gamma1M
IgD	=	Gamma-D
IgE	=	Gamma-E, IgND
IgMü	=	Gamma-U, Bence-Jones-Protein im Urin

Vorkommen der Ig in g% im Normalserum

IgG	=	1,2	g%
IgA	=	0,25	g%
IgM	=	0,15	g%
IgD	=	0,01	g%
IgE	=	0,00003	g%

Die für die fünf Ig-Klassen spezifischen Antigendeterminanten befinden sich jeweils auf dem C-terminalen Ende der

H-Kette. Jede einzelne Ig-Klasse weist wiederum Mikroheterogenität auf, d.h. sie besteht aus einer Vielzahl unterschiedlicher Ig.

3.1.2 Charakterisierung der Paraproteine

1940 wurde erstmalig der Begriff Paraproteinoase geprägt (4). Heute würde man unter diesem Begriff folgende Krankheitsbilder verstehen: Multiples Myelom, Morbus Waldenström, Heavy-chain Disease und paraproteinämische Retikulozenosen. Bei diesen Erkrankungen handelt es sich um eine Störung in der Proteinsynthese. Dafür verantwortlich gemacht wird eine teilweise oder komplette Entartung und Vermehrung eines Types (Clonus) der Ig-produzierenden Plasmazellen.

Für Zollinger bedeutet das multiple, medulläre Plasmozytom eine hochdifferenzierte Spezialform des Retikulozell-sarkoms des Knochenmarkes.

Eine gesunde Plasmazelle bildet Immunglobuline mit Antikörperaktivität, eine neoplastisch entartete Plasmazelle produziert ein Übermaß an homogenen (monoklonalen) Ig bzw. Fragmenten der Ig, für die bisher mit wenigen Ausnahmen keine Spezifität festgestellt werden konnte (114, 132, 147).

Die Paraproteine werden ebenso wie die normalen Ig eingeteilt in IgG- IgA- IgM- IgD- IgE- Paraproteine und in jeweils einen Untertyp der Leichtkette. Diese monoklonalen Paraproteine zeichnen sich aus durch ihre physikochemische Einheitlichkeit. Sie bestehen immer nur aus einer Schwerkettenuntergruppe der einzelnen Ig in Kombination mit einem der beiden Leichtketten-Typen.

Bence-Jones-Proteine weisen meist den Leichtkettentyp vom Paraprotein desselben Patienten auf (Siehe unter 3.1.3.4). Vereinzelt sind auch Doppelparaproteinämien biklonalen und monoklonalen Ursprungs beschrieben worden (47, 148, 83).

Mittels immunologischer Fluoreszenzmethoden konnten einmal Zelltypen nachgewiesen werden, die jeweils ein spezifisches Protein produzieren (156, 183): "One clone/one protein" Theorie. Andere Autoren haben bei Individuen mit Paraproteinämie Zelltypen feststellen können, die offensichtlich unterschiedliche Proteine bilden (157, 18, 40, 165): "One clone/multiple proteins" Theorie. Die Existenz beider Theorien kann also nicht in Frage gestellt werden, wenn auch der "one clone/multiple proteins" Typ insbesondere bei Patienten mit Paraproteinämie, bei Versuchstieren mit Paraproteinämie und bei Versuchen in vitro aufgedeckt wurde.

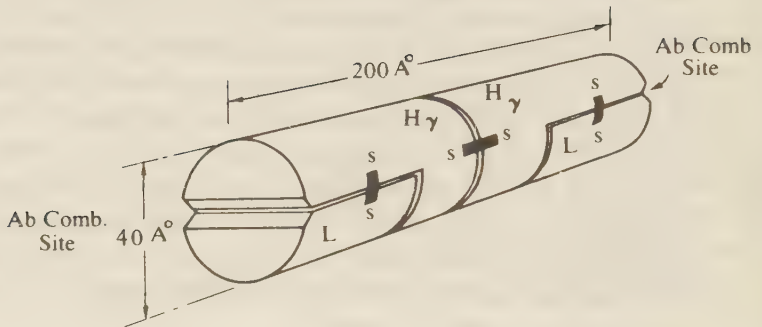
Es ist bis heute noch nicht widerlegt worden, daß bei gesunden Personen jeder normale Ig-Typ von nur einem spezifischen Zellclonus gebildet wird.

3.1.3 Strukturanalyse der Immunglobuline und Paraproteine (36, 125, 13, 45, 52, 50, 66, 169)

3.1.3.1 Vorbedingung für die Strukturanalyse

Vorbedingung für die Strukturanalyse eines Immunglobulins ist seine Reindarstellung und Isolierung. Die Hauptschwierigkeit der Isolierung liegt in der Größe der Proteine. Das IgG-Molekül entspricht einem Rotationsellipsoid, dessen langer Durchmesser 200-300 Angström, dessen kurzer Durchmesser 40 Angström beträgt. (146). (Abbildung I).

Abbildung 1



Rotationsellipsoid (91) S. 130

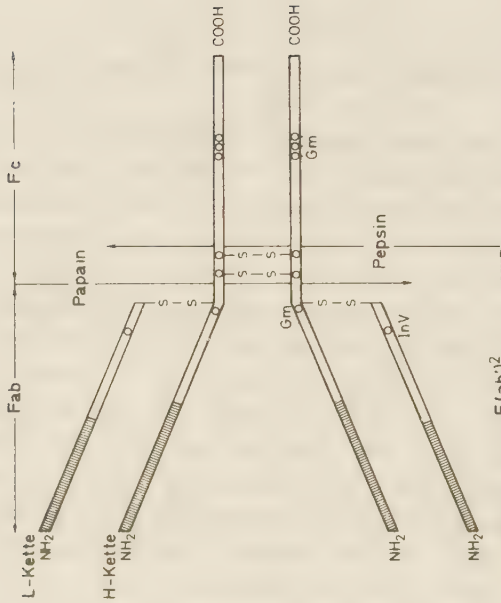
Außerdem sind selbst Unterfraktionen der Ig nicht homogen, sondern zeigen Mikroheterogenität und sind in physikochemischen Daten unterschiedlich. Für die Strukturanalyse besonders geeignet erscheinen die monoklonalen Gamma-G-Paraproteine, die ein physikochemisch einheitliches Untersuchungsmaterial darstellen und mit Hilfe der Säulenchromatographie relativ einfach isoliert werden können (36, 125).

3.1.3.2 Fragmentierung durch Papain, Pepsin, Merkaptan

Durch Einwirkung des Pflanzenenzym Papain (161, 77, 149) wird das IgG (140000-150000 Molekulargewicht, 6,6 - 7 S Sedimentationskoeffizient) in 3 Bruchstücke zerlegt. (Abbildung 2). Es sind 2 identische Fragmente entstanden, die sich wie univalente Antikörper verhalten und die Bezeichnung Fab (fragment antibody) erhielten. Jedes Fab besitzt eine Sedimentationskoeffiziente von 3,5 S und ein Molekulargewicht von 52.000. Das 3. Fragment unterscheidet sich in seiner chemischen Zusammensetzung von Fab, es kristallisiert leichter und wurde deshalb als Fc (fragment crystallizable) bezeichnet. Seine Sedimentationskoeffiziente beträgt 5 S und das Molekulargewicht ca. 50.000 (45). Fc ist Träger eines Teiles der spezifischen Eigenschaften des IgG (Komplementbindung, Hautsensibilisierung, Plazentargängigkeit) (21, 205, 154). Die Fragmente Fab und Fc wurden auch nach ihrer Laufgeschwindigkeit in der Elektrophorese benannt. Fc als F (fast) und Fab als S (slow). Als Fd wurde der in Fab enthaltene Anteil der H-Kette bezeichnet.

Durch das proteolytische Enzym Pepsin (pH 5) wird das IgG in ein bivalentes Antikörperfragment F (ab') 2 und Fc'-Fragment geteilt. (Abbildung 2) F (ab') 2 besitzt eine

Abbildung 2



Strukturmodell des IgG (Kappa)
(Pepsin- und Papainfragmente)

Sedimentationskoeffiziente von 5 S, ein Molekulargewicht von 106.000. Mit Hilfe von Reduktionsmitteln kann F (ab')₂ in 2 univalente Bruchstücke gespalten werden, die nun jeweils eine Sedimentationskoeffiziente von 3,5 S besitzen. Vergleichende Untersuchung von Fab' und Fab zeigte, daß Fab' mehr Prolin, weniger Leucin besitzt (197).

Das Reduktionsmittel Mercaptan vermag die Disulfidbrücken des IgG zu trennen (28, 48, 164, 83, 62, 162). Man erhält 4 Polypeptidketten, von denen jeweils 2 identisch sind (57, 58, 38). Es handelt sich um 2 Schwerketten (H- oder A-Ketten) und 2 Leichtketten (L- oder B-Ketten) (28, 57).

IMMUNGLOBULINBRUCHSTÜCKE

Substanz	Nomenklatur	Synonyma
Mercaptanfragm.	Heavy chain Light chain	H, A L, B
Papainfragm.	Fab Fc Fd	I, II, A, C, S III, B, F, A-Stück
Peptidfragm.	F(ab') ₂ F(ab') Fc'	5S bivalent fragm. 3,5S univalent " 5S " "

3.1.3.3 Beziehung der Fragmente zueinander

Durch Papain, Pepsin und Mercaptan wurden völlig unterschiedliche Fragmente gewonnen. Um die Beziehung der so erhaltenen Fragmente zu einander zu erfahren, bediente man sich immunologischer Untersuchungsmethoden. Es wurde festgestellt, daß Antiseren gegen Fc, Fab und das gesamte IgG Molekül mit den H-Ketten reagierten. Eine Reaktion mit der L-Kette wurde nur mit dem Antiserum gegen Fab erzielt (149, 57). Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, daß das Fc-Fragment nur aus Bestandteilen der H-Kette

besteht, daß die L-Kette ausschließlich im Fab-Fragment liegen muß und daß der restliche Teil des Fab-Fragmentes zur H-Kette gehören muß.

Auf Grund dieser Erkenntnisse hat Porter (162) das erste Modell eines Strukturelementes des IgG entworfen. Sein IgG-Molekül besteht aus 2 identischen H-Ketten (heavy-chains) und zwei identischen L-Ketten (light-chains) (28). Fünf Disulfidbrücken verbinden die einzelnen Polypeptidketten (57).

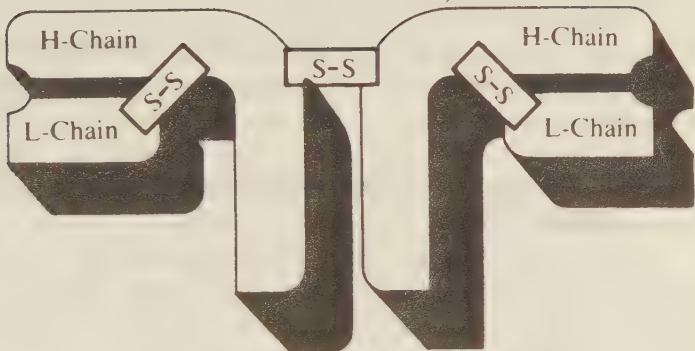
Später, nachdem die Strukturanalyse der Polypeptidkette fortgeschritten war, nachdem sowohl H- als auch L-Ketten in ihrer AS-Sequenz völlig analysiert worden waren, wurden in Anlehnung an das Porter-Molekül veränderte Modelle vorgeschlagen (z.B. Abbildung 3). Porters Vorstellungen von der Struktur eines IgG-Moleküls ist jedoch in seinen Grundzügen bis zum heutigen Tag nicht anfechtbar.

Die Moleküle der einzelnen Ig bzw. der entsprechenden Paraproteine sind sich in ihrer Struktur sehr ähnlich.

Das IgA existiert in 2 molekularen Varianten, im Serum monomer (Sedimentationskoeffiziente 7-8 S), in Körpersekreten als sekretorische IgA trimer (Sedimentationskoeffiziente 8-18 S). Das Trimer besteht aus 3 der oben beschriebenen Strukturelementen, die mit einem sogenannten "transport piece" verbunden sind (45).

Das IgM setzt sich aus 5 solcher Strukturelemente zusammen. (Gesamt molekulargewicht 908000-928000) Die intermolekulare Kettenbindung erfolgt durch Disulfidbrücken. Als Form wird die thermodynamisch stabilste, die pentamere Ringform angenommen (138). IgD (185) und IgE (105) wurden erst in jüngster Zeit gefunden und weichen in ihrer Struktur von der des IgG nicht ab.

Abbildung 3



Schematische Darstellung eines
Antikörpermoleküls (91)S.24

3.1.3.4 Leichtkettenstruktur

Innerhalb der L-Ketten gibt es zwei Antigentypen (54).

Typ I = L I = Kappa

Typ II = L II = Lambda

Jedes einzelne Immunglobulin-Molekül enthält immer nur L-Ketten desselben Types. Im normalen menschlichen Serum sind jedoch Immunglobuline beider L-Kettentypen vorhanden, d.h. IgG-Kappa, IgG-Lambda, IgA-Kappa, IgA-Lambda usw. Das Verhältnis von Kappa zu Lambda beträgt ungefähr 2:1.

Prozentuale Häufigkeit der Immunglobuline des Kappa- u. Lambda-Types

IgG	Kappa	67 %
IgG	Lambda	33 %
IgA	Kappa	62 %
IgA	Lambda	38 %
IgM	Kappa	68 %
IgM	Lambda	32 %

Diese mit Hilfe immunologischer Untersuchungsmethoden (Immunelektrophorese oder Ouchterlony-Diffusionstest) nachgewiesene Heterogenität der L-Ketten ist eine mögliche Methode zur Differenzierung der Leichtketten (53, 30).

Cohen und Gordon (37) vermuten auf Grund elektrophoretischer Untersuchungen etwa 40 verschiedene L-Ketten-Typen. Eine Unterteilung der L-Ketten nach der auf ihnen fixierten genetischen Serumgruppe InV ist auch möglich.

Da im Verlauf der Arbeit noch ausführlich auf die Serumgruppensysteme eingegangen wird, ist es als Grundlage dazu notwendig, die Aminosäure (AS)-Folge der L- und H-Ketten ausführlich zu besprechen.

Die Sequenzanalyse wurde erst möglich, nachdem die Ig-Moleküle durch Reduktion der Sulfidbrücken in Polypeptidketten getrennt werden konnten. In der darauf folgenden Zeit wurden zunächst Teilsequenzen der L-Ketten bekannt, dann auch die gesamte Folge der AS der Kappa- und Lambda-Ketten (52). Es wurde festgestellt, daß die L-Ketten aus einer konstanten und einer variablen Region bestehen (169, 159, 94). Die variable Region liegt N-terminal, die konstante C-terminal.

Beide bestehen jeweils aus circa 107 Aminosäuren, das N-terminale Ende kann jedoch mehrere Aminosäuren zusätzlich besitzen, so daß die Gesamtzahl der AS der Leichtkette zwischen 210-230 schwankt (91). Die C-terminale Zone der L-Kette weist eine konstante AS-Sequenz auf. Bis heute wurde dort nur eine einzige (genetisch determinierte) Variation der AS-Sequenz - und diese wiederum nur beim Kappa-Typ - festgestellt. In Position 191 erscheint Valin bei Seren des Types InV (b+), Leucin bei InV (a+) (48).

Die AS der variablen Region können in einzelnen Positionen, z.B. in Position 96, oder in Strecken z.B. Position 86-90 ausgetauscht sein. Man beginnt mit der Zählung der AS- am N-terminalen Ende und nummeriert bis zum C-terminalen Ende. Besonders variabel sind die ersten 98 AS, davon wiederum besonders Position 30-32 und Position 90-94. N-terminal liegt bei Kappa-Ketten häufig Asparagin oder Glutaminsäure, bei Lambda-Ketten Tyrosin, Serin oder geblockte Glutaminsäure. Tischendorf teilt die Lambda-Ketten noch in 2 antigenetische Untergruppen, eine St(+)Variation und 2 St(-)Variationen. Sie unterscheiden sich durch spezifische AS-Substitutionen in der N-terminalen-Zone (208).

Etwa 25 % aller AS-Austausche lassen sich durch einen "Ein-Basenaustausch" erklären, für weitere 25 % wird ein "Zwei-Basenaustausch" angenommen.

Ein Vergleich von Kappa-Ketten und Lambda-Ketten ergab, daß etwa 44 % der Ketten übereinstimmen (210).

In der gesamten L-Kette des Kappa-Typen (meist auch in der Lambda-Kette) befinden sich fünf Cysteinreste, zwei davon in der variablen Zone (meist Position 23 und 88), zwei in der konstanten Zone (meist Position 134 und 194). Sie sind durch intra-chain Disulfidbrücken derart miteinander verbunden, daß die dazwischen liegende Peptidkette eine Schleife bildet. (Abbildung 4) Der fünfte Cysteinrest liegt C-terminal, bei Kappa-Ketten endständig, bei Lambda-Ketten an vorletzter Stelle, wobei Serin anschließt. (160). Dieser letzte Cysteinrest bildet mit der H-Kette eine interchain-Disulfidbrücke (48).

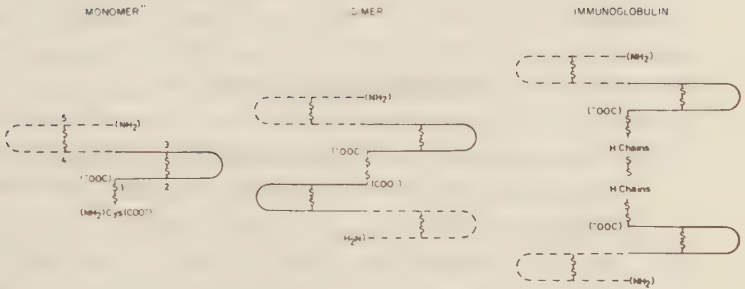
Immunochemische Untersuchungen von Deutsch (46) u.a. ließen darauf schließen, daß Bence-Jones-Proteine Fragmente der Immunglobuline seien. Bence-Jones-Antiseren reagieren mit Fab, nicht jedoch mit Fc. IgG-Antiseren reagieren nach Absorption mit Bence-Jones-Proteinen nur noch mit Fc, nicht mehr mit Fab. Quantitative Untersuchungen von isolierten Leicht-Kettentypen und Bence-Jones-Proteinen und deren identische Laufgeschwindigkeit in der Elektrophorese erhärteten die Annahme, daß Bence-Jones-Proteine aus einer Polypeptidkette bestehen, die denen der Leichtkette gleichen. Schließlich konnte insbesondere mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie und der Aminosäure-Analyse (51, 149) exakt bewiesen werden, daß das Bence-Jones-Protein aus einer einzelnen, freien L-Kette besteht und den L-Ketten des Paraproteins desselben Patienten gleicht.

Entsprechend der L-Ketten der Ig gibt es auch beim B-J-Protein zwei Typen:

Bence-Jones-Protein I = L-Kette vom Kappa-Typ

Bence-Jones-Protein II = L-Kette vom Lambda-Typ.

Abbildung 4



Disulfidbrücken einer L-Kette (48) S. 39

(durchbrochene Linie = variable Zone)

(ausgezogene Linie = konstante Zone)

Das B-J-Protein (51) wird nicht als ein Zerfallsprodukt des Paraproteins verstanden, sondern eher als das Ergebnis einer gestörten Synthese eines Paraproteins aufgefaßt.

3.1.3.5 Schwerkettenstruktur

Jede einzelne Ig-Klasse besitzt spezifische H-Ketten, während es für alle Ig gemeinsam nur 2 L-Ketten-Typen (Kappa und Lambda) gibt. Die H-Ketten werden mit griechischen Buchstaben gekennzeichnet: Das IgG besitzt eine Gamma-Kette, das IgA eine Alpha-Kette, das IgM eine M μ -Kette usw. Die H-Ketten des IgG lassen sich in vier Untergruppen (207, 206) unterteilen (223):

Untergruppen der H-chain vom IgG	Synonyma	Prozentuale Häufigkeit
Gamma-G 1	We, Gamma 2b	70 - 80 %
Gamma-G 2	Ne, Gamma 2a	13 - 18 %
Gamma-G 3	Vi, Gamma 2c	6 - 8 %
Gamma-G 4	Ge, Gamma 2d	3 %

Verteilung der L-Ketten Untergruppen in Beziehung zu H-Ketten Untergruppen (207):

<u>H-chain Untergruppe</u>	<u>Kappa : Lambda</u>
Gamma-G 1	2 : 1
Gamma-G 2	1 : 1
Gamma-G 3	1 : 1
Gamma-G 4	3 : 1

Diese vier antigenetisch differenten IgG-Untergruppen sind mit spezifischen Antiseren gegen gereinigte, menschliche Myelomproteine und gegen Schwerkettenfragmente nachgewie-

sen worden (76, 207, 206, 9).

Gamma-G 1 und Gamma-G 4 besitzen zwischen ihren beiden H-Ketten zwei Disulfidbrücken, Gamma-G 2 vier Disulfidbrücken und Gamma-G 3 drei (64). Gamma-G 1, Gamma-G 2 und Gamma-G 3 unterscheiden sich durch 4-7 AS-Reste, während Gamma-G 4 zwischen 13-18 AS-Substitutionen aufweist. Gamma-G 2 läßt sich mit Hilfe von Papain schwerer trennen als die übrigen Gamma-G-Untergruppen. Jedes Individuum besitzt alle vier Untergruppen der H-Kette des IgG gleichzeitig nebeneinander, jedes einzelne Molekül besteht aber immer nur aus einem Untergruppentyp.

Nachdem bei der H-Kette des IgG vier Untergruppen entdeckt worden waren, wurden nun auch die H-Ketten der übrigen Immunglobuline auf antigenetische Differenzen untersucht. Sowohl bei der Alpha-Kette (56, 213) als auch bei der Mü-Kette (84) konnten jeweils zwei Untergruppen nachgewiesen werden. Bei der Delta- und Epsilon-Kette sind noch keine Untergruppen bekannt. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß das IgD und das IgE nur in einer Konzentration von 0,01 bzw. 0,00003 g% im Normalserum vorhanden sind.

Die Sequenzanalyse der Aminosäuren der H-Kette bereitete wesentlich größere Schwierigkeiten als die der L-Ketten. Das liegt einmal an der Größe dieser Polypeptidketten (sie bestehen aus etwa 450 AS), dann aber auch an den zahlreichen Klassen und Untergruppen der Schwerekette und an der Schwierigkeit, die Ketten gereinigt zu isolieren (163). Mit der Cyanogen-Bromidspaltung (48) und anschließender Sephadex-Filtration konnten fünf Fragmente der Peptidkette erhalten werden.

Die H-Kette wird ebenso wie die L-Kette in eine C-terminale Zone und eine N-terminale Zone aufgeteilt. Die konstante C-terminale Region ist verantwortlich für die spezifischen Eigenschaften des gesamten Immunglobulinmole-

küls. Die letzten acht Aminosäuren C-terminal sind für die beiden Untergruppen Gamma-G 1 und Gamma-G 2 identisch, bei Gamma-G 3 sind ein oder zwei AS-Reste ausgetauscht. Größere Unterschiede in der AS-Sequenz der H-Ketten C-terminal sind in anderen Sektionen der Kette zu erwarten, insbesondere dort, wo man die Sitze der Gm-Eigenschaften annimmt. (Siehe unter 3.2.9.4) Auch im Fd-Fragment werden Gm-loci angenommen, nicht jedoch im Bereich der ersten Hälfte der AS-Folge N-terminal.

Dieser Teil der AS-Folge des Fd-Fragmentes ist ebenso variabel wie die N-terminale Zone der L-Kette (52). Es wird heute nicht mehr bezweifelt, daß mit diesen beiden variablen Teilen des Moleküls Antikörperaktivität und damit die Antideterminanten der IgG-Moleküle in Verbindung gebracht werden müssen (197).

Bisher war man der Ansicht, daß die Spezifität eines Antikörpers auf unterschiedlicher Faltung seiner Polypeptidketten zurückzuführen sei (86, 155a).

Bereits 1955 ist vermutet worden, daß die Antigenaktivität an bestimmte AS gebunden zu sein scheint. Damals hat man durch Jodierung aromatischer AS (Tyrosin, Histidin) eine Inaktivierung des entsprechenden Antigens erreichen können (190).

Koshland u.a. (115, 116, 117) konnten durch Aminosäureanalyse gereinigter Antikörper von Kaninchen beweisen, daß bei diesen Antikörpern eine Differenz in ihrer AS-Sequenz besteht. Das gilt sowohl für die I-Ketten wie für die H-Ketten. Untersuchungen menschlicher Antikörper (11) bestätigten die von Koshland u.a. gefundenen Ergebnisse.

Die Spezifität eines Antikörpers dürfte nach oben erläuterten Untersuchungen also nicht nur auf einer bestimmten Faltung ihrer Polypeptidketten beruhen, sondern auch zum Teil auf Unterschieden in der Aminosäuresequenz der variablen Zonen der H- und L-Ketten.

3.1.4 Genetische Kontrolle der Immunglobulinstruktur

Der spezielle Charakter der Kontrollen von Ig-Strukturgenen zeigt sich darin, daß normalerweise von einem Zelltyp jeweils nur eine Art der Leichtkette und ein Schwerkettentyp gebildet werden kann. Auswahl und Ausschluß bestimmter Gene sind abhängig von deren Lage zueinander.

Mit Hilfe radioaktiver Aminosäuren gelang es tatsächlich nachzuweisen, daß die Synthese der L- und H-Ketten von einzelnen Punkten ausgeht, die größer werden und die fertige, jeweils typenspezifische Peptidkette abstoßen (126). Dieses Bild entspricht der Theorie, daß das AS-Produkt eine Übersetzung des genetischen Code der DNS bzw. der m-RNS ist. Da die H-Kette doppelt so lang ist wie die L-Kette, wurde angenommen, daß das die H-Kette bildende m-RNS-Stück (Polysom) auch größer sei. Die Vermutung konnte von Askonas u.a. nachgewiesen werden (5). Außerdem wurde festgestellt, daß die H-Ketten-Polysome nur mit Anti-H-Ketten-Serum reagieren und die L-Ketten-Polysome nur mit Anti-L-Ketten-Serum (5). Die getrennt gebildeten H- und L-Ketten verbinden sich zu einem Zwei-Ketten-Halbmolekül und zwei dieser Halbmoleküle bilden dann das komplette Molekül, so daß es aus zwei identischen H-Ketten und zwei identischen L-Ketten besteht. Für die konstanten Regionen der H- und L-Ketten stehen nach heutiger Auffassung mindestens 14 loci auf dem Chromosom zur Verfügung. Es sind allein 10 loci für die C-terminalen Zonen der H-Ketten-Untergruppen. Je ein locus für Gamma-G 1, Gamma-G 2, Gamma-G 3, Gamma-G 4, Alpha-I, Alpha-II, Mü-I, Mü-II, Delta und Epsilon. Gamma-G 1, Gamma-G 2, Gamma-G 3 und Alpha-2 liegen nahe beieinander. Weitere drei loci werden für die C-terminalen Enden der L-Kette angenommen, für Kappa, Lambda und Kappa des Types InV (1,2) positiv.

Es gibt mehrere Theorien, die die variable Zone der Polypeptidketten des Ig zu erklären versuchen. Im wesentlichen haben sich zwei Hypothesen entwickelt:

a) Die Keimbahntheorie

Hier wird eine Vielzahl von im Laufe der Evolution entstandenen Genen vermutet.

So nimmt z.B. Dreyer für jede spezifisch gebildete Variation des N-terminalen Endes ein eigenes, individuelles Gen an. Das bedeutet, daß eine enorme Anzahl von Genen für die variablen Zonen bereit stehen müssen (49).

b) Die Theorie der somatischen Mutation

Hier wird eine verstärkte Mutation einer beschränkten Anzahl von Genen vermutet.

Brenner und Milstein schlagen vor, daß sich jeweils ein unstabiles, veränderliches Gen, das die variable Zone bestimmt, in jedem Ig bildenden Zelltyp befindet (23).

Hilshman nimmt einen Synthese-aktiven Genbezirk an, der aus einem Gen für den konstanten Bereich und aus mehreren Variabilitätsgenen besteht (93).

Smithies fordert für die Synthese der Leichtketten zwei Typen von Genen. Das "master"-Gen, das die AS-Sequenz des gesamten Moleküls, also sowohl der konstanten wie der variablen Zone determiniert. Zusätzlich nimmt er die Existenz eines "scrambler"-Gens an, das nur für die variable Zone der Peptidkette zuständig ist und die Fähigkeit besitzt, die determinierte AS-Sequenz vom master-Gen in diesem Bereich zu verändern. Die letzte Theorie ist am geeignetsten, alle bisher gefundenen Möglichkeiten variabler Zonen zu erklären.

Eine definitive Entscheidung für eine bestimmte Theorie der Synthese der H- und L-Ketten wird erst möglich werden, wenn eine ausreichende Anzahl von AS-Sequenz analysiert worden ist.

3.2 SERUMGRUPPENSYSTEME

Für jedes Serumgruppensystem wurden mehrere gruppenspezifische Varianten beobachtet, die sich in ihrer Feinstruktur, d.h. durch ein oder mehrere physikochemische, enzymatische oder immunologische Charakteristika unterscheiden.

Die einzelnen Varianten sind genetisch determiniert, es handelt sich bei allen Gruppensystemen um einen Erbgang mit kodominanten, autosomalen Allelen.

Im Gegensatz zu den Defektopathoproteinämien, bei denen im homozygoten Zustand ein spezifisches Krankheitsbild hervorgerufen wird, verursachen genetisch bedingte Strukturunterschiede der einzelnen Serumgruppen keine Krankheitsbilder.

Im folgenden sollen die Pseudocholinesterase-Varianten, das Hp-System, das Transferrinsystem, die Doppelalbuminämie, das Ag-System und die Faktoren Oz und Am nur kurz behandelt werden. Ausführlich werden das Gc, Gm und InV-System besprochen.

3.2.1 Pseudocholinesterasevarianten (59, 124)

Ungewöhnliche Reaktionen einzelner Patienten nach Gabe von Suxamethonium, einem zur Anästhesie benutzten Muskelrelaxans, führte zur Entdeckung bestimmter Varianten der Plasma-Pseudocholinesterase (59, 124, 85). Kalow u.a. (108) konnte nachweisen, daß die Suxamethoniumüberempfindlichkeit bei einzelnen Patienten auf einer Enzymvariante mit differenter Enzymaktivität beruht. Die atypische Pseudocholinesterase kommt im Gegensatz zu anderen Serumgruppenvarianten sehr selten vor, die Gen-Frequenz wurde bei Kanadiern bestimmt und betrug 2 % (108). Die zwei

Cholinesterasevarianten werden durch zwei kodominante, autosomale Allele kontrolliert. Eine Beziehung zu Krankheiten wurde nicht beobachtet.

3.2.2 Das Hp-System (192, 194, 196)

Genetische Variationen des Hämoglobin-bindenden Alpha-2-Globulins des menschlichen Serums, des Haptoglobins, wurden 1955 von Smithies mit Hilfe der Stärkegelelektrophorese (191) dargestellt (194). Durch Zugabe von Hämoglobin

zu Normalseren werden Hämoglobin-Haptoglobinkomplexe gebildet, die mit Benzidin gefärbt in der Stärkegelelektrophorese besonders gut demonstriert werden können. Die gruppenspezifischen Haptoglobinemuster werden durch zwei kodominante, autosomale Allele Hp^1 und Hp^2 genetisch kontrolliert. Die drei Phänotypen werden mit Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2 bezeichnet. Für Mitteleuropa ermittelte man folgende Häufigkeitsverteilung:

Hp 1-1 : 16%, Hp 2-1 : 48%, Hp 2-2 : 36%.

Da bei Typ Hp 1-1 nur eine, bei Typ Hp 2-1 und Hp 2-2 sieben bis zehn Banden erkennbar sind, postuliert Allison (2) für das Haptoglobin Hp^2 die Fähigkeit zur Polymerisation mit sich selbst und mit dem Hp^1 -Haptoglobin. Diese Polymerisationsfähigkeit besteht nur in der Biosynthese, denn durch Mischen von Seren des Types Hp 1-1 und Hp 2-2 erhält man nicht die Banden des Types Hp 2-1. Neben den drei klassischen Hp-Typen sind in der Literatur auch selten vorkommende Phänotypen beschrieben worden: Hp 2-1 mod. (39), Hp-Ca (69), Johnson-Type (71), Hp 2'-1 und Hp 2''-1 (137), Hp-F (19), Hp-D (167), Hp-Suppressor-Gen (69, 167).

3.2.3 Transferrinsystem (193, 191, 67)

Zwei Jahre nach Entdeckung des Hp-Systems mit Hilfe der Stärkegelelektrophorese wies Smithies (193) mit derselben Methode erbliche Varianten eines β -Globulins nach, welches später als Transferrin identifiziert wurde. Die stärkste Fraktion wurde mit Beta-Globulin C bezeichnet, die Hauptkomponente des Systems wurde Transferrin C (Tf C) genannt. Bisher sind zehn verschiedene Transferrine bekannt, die sich vorwiegend in ihrer elektrischen Ladung unterscheiden.

Nach abnehmender Wanderungsgeschwindigkeit aufgezählt sind es: $B_0, B_{0-1}, B_1, B_2, C, D_0, D_4, D_1, D_2, D_3$. Jedes Individuum besitzt nur ein Transferrin (Tf C), ganz selten werden auch zwei Transferrine bei einer Person beobachtet. Die Transferrine der Tf B-Gruppe kommen vorwiegend bei Weißen, die der Tf D-Gruppe vorwiegend bei Negern vor. Eine genetische Beziehung zwischen den Tf-Gruppen und den ABO-, Rh-, MNS-, P-Blutgruppensystemen wurde nicht gefunden.

Die Ergebnisse der Familienuntersuchungen erlauben es noch nicht, eine abschließende Erbtheorie aufzustellen (103).

3.2.4 Doppelalbuminämie (113)

Unter dem von Knedel geprägten Begriff Doppel-Albuminämie versteht man zwei elektrophoretisch unterschiedlich wandernde Albuminkomponenten. Die anormale Komponente kann sowohl schnellere als auch langsamere Wanderungsgeschwindigkeit als jene des normalen Albumins besitzen. Die Albuminvarianten sind Ausdruck einer Gruppenspezifität, die durch zwei autosomale, kodominante Allele vererbt werden. Der heterozygote Phänotyp ent-

spricht der Doppelalbuminämie, der homozygote Zustand würde phänotypisch nur eine einzige Albuminkomponente mit anormaler Wanderungsgeschwindigkeit ausbilden. Homo- und heterozygote Formen werden in dem Oberbegriff Alloalbuminämie vereint (55). Eine Beziehung der Serumgruppe zum ABO-Blutgruppensystem scheint nicht zu bestehen (55), desgleichen wurde auch keine besondere Disposition für Krankheiten beobachtet (113).

3.2.5 β -Lipoproteinvarianten (193) bzw. Ag-System

Allison u.a. beobachteten in Seren von Patienten, die mehrere Bluttransfusionen erhalten hatten, einen präzipitierenden Antikörper. Dieser Antikörper reagierte mit einem Antigen, das nur in einem Teil normaler Seren vorhanden war. Dieses sogenannte Ag-System beruht auf genetisch kontrollierten Variationen der "low density"- β -Lipoproteine, die das Antigen repräsentieren. Die heute bekannten Faktoren des Ag-Systems sind: Ag(a1), Ag(t), Ag(x), Ag(y), Ag(z), Ag(b)¹, Ag(c), Ag(e). Alle bisher beschriebenen Faktoren folgen einem autosomal dominanten Erbgang. Die Faktoren Ag(a1, t, x, y, z) sind genetisch voneinander abhängig, sie bilden ein System. Die genetische Beziehung der Ag(c), Ag(e) und Ag(b)¹ zu diesem System ist noch nicht geklärt.

3.2.6 Oz-Faktor (3)

Apella und Ein (3) fanden sogenannte Oz-Eigenschaften bei Lambda-Ketten, deren Struktur sie aufklären konnten (siehe unter 3.2.9.4).

3.2.7 Am-Faktor (214)

Vyas und Fudenberg (V2) entdeckten die erste Allotypie auf einem IgA-Molekül. Am(1) ist auf der Alpha-Kette der Gamma-A2-Unterklasse lokalisiert (215).

3.2.8 Das Gc-System

3.2.8.1 Einleitung

1959 entdeckte Hirschfeld (95, 99) mit Hilfe der Immunelektrophorese ein im alpha-2-Globulinbereich gelegenes, bisher noch nicht beschriebenes Serumprotein, das er als "Group-specific component", als Gc-System bezeichnete. Dieses System besteht aus drei Varianten, die immunologisch identisch sind, sich jedoch durch ihre unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese auszeichnen. Es gibt eine schnellwandernde Komponente Gc 1-1, eine mittelschnelle Komponente Gc 2-1 und eine langsamwandernde Komponente Gc 2-2 (Abbildung 5).

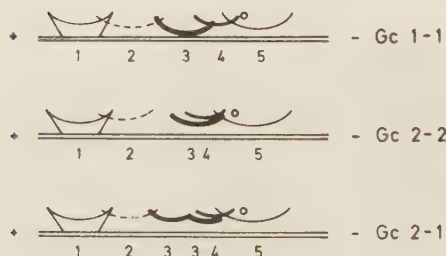
Hirschfeld u.a. (100) stellten eine Mischung von Seren des Types Gc 1-1 und Gc 2-2 im Verhältnis 1:1 her und es ergab sich in der immunelektrophoretischen Analyse dieser Mischung ein dritter Typ, der der mittelschnellen Komponente Gc 2-1 gleicht.

3.2.8.2 Vererbungsmodus des Gc-Systems

Auf Grund von insgesamt 800 Familienuntersuchungen (98, 35, 90, 145, 220, 32) wurde festgestellt, daß die drei Phänotypen Gc 1-1, Gc 2-1, Gc 2-2 genetisch determiniert sind. Die Häufigkeit der einzelnen Typen ist geschlechtsunabhängig.

Abbildung 5

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER 3 Gc-TYPEN



Zeichenerklärung :

- 1 = Albumin
- 2 = Alpha -1- Lipoprotein
- 3 = Gc
- 4 = Alpha -2- Makroglobulin
- 5 = Beta -1- Transferrin
- O = Startloch
- + = Anode
- = Kathode

Schematische Darstellung der Gc-Präzipitate

Bei Untersuchungen von Nabelblutserum von Neugeborenen und dem Serum der Mütter sind sowohl diskordante als auch konkordante Gc-Typen beobachtet worden. Die Diskordanz deutet darauf hin, daß die Gc-Faktoren nicht plazentar übertragen werden und daß schon der Foetus seine eigene gruppenspezifische Komponente synthetisiert (35, 27, 29, 101).

Wenn beide Elternteile den Typ Gc 1-1 aufweisen, so zeigen auch deren Kinder den Typ Gc 1-1, besitzt ein Elternteil den Typ Gc 1-1, der andere Gc 2-2, so sind alle Kinder Gc 2-1 positiv. Haben die Eltern den Typ Gc 1-1 und Gc 2-1 oder Gc 2-2 und Gc 2-1, so können die Kinder entweder den Typ des Vaters oder den der Mutter aufweisen, während bei Kindern, deren Eltern beide Gc 2-1 positiv sind, alle drei Gc-Typen vorkommen. Diese Resultate stimmen überein mit der Annahme, daß die genetische Kontrolle durch zwei autosomale, kodominante Allele Gc^1 und Gc^2 bestimmt werden. Diese Allele determinieren die homozygoten Phänotypen Gc 1-1 und Gc 2-2 und den heterozygoten Typ Gc 2-1.

3.2.8.3 Seltene phänotypische Varianten des Gc-Systems

Unter mehreren tausend Gc-Bestimmungen an Normalseren sind ganz vereinzelt phänotypische Variationen beobachtet worden. Es handelt sich einmal um eine Präzipitation in intermediärer Position zwischen Gc 1-1 und Gc 2-2. Hirschfeld postuliert hierfür die Existenz einer seltenen genetischen Variante des Gc-Systems mit intermediärer Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese, die er mit Gc X bezeichnet. Ein zweites seltenes Präzipitat ähnelt eher dem Typ Gc 1-1, ist jedoch flacher, d.h. der Radius des Präzipitattbogens ist größer und mehr zur Anode hin ausgedehnt. Hirschfeld nimmt hier eine schneller wandernde Variante des Gc-Systems an, die er Gc Y nennt. Die

bisher vorgenommenen Familienuntersuchungen sind noch nicht ausreichend, um zu beweisen, daß es sich bei Gc X und Gc Y um die Produkte zusätzlicher Allele am Gc-locus handelt.

3.2.8.4 Seltene genotypische Varianten des Gc-Systems

Zwei genetisch determinierte Varianten des Gc-Systems konnten von Cleve u.a. nachgewiesen werden (33). Chippewa-Indianer der Red Lake Reservation in Minnessota zeigten ein Gc-Präzipitat, das sich weiter zur Anode ausstreckte als es bei Gc 1-1 oder Gc 2-1-Seren üblich ist. Es konnte mit Hilfe von Familienuntersuchungen nachgewiesen werden, daß diese schnell wandernde Gc-Variante Gc Chippewa von einem zusätzlichen Allel am Gc-locus kontrolliert wird. Folglich kommt sie auch in Kombination mit Gc¹ und Gc² vor, als Gc Chip-1 und Gc Chip-2.

Eine bei den Ureinwohnern Australiens entdeckte Komponente Gc Aborigine weist noch eine schnellere Wanderungsgeschwindigkeit als Gc Chippewa in der Elektrophorese auf. Populationsgenetische Untersuchungen beweisen das Vorhandensein eines Types Gc Ab-Ab, Gc Ab-1 und Gc Ab-2.

3.2.8.5 Prozentuale Häufigkeit der Gc-Allele in verschiedenen Populationen

Die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Komponenten der Gc-Typen und deren Gen-Frequenzen sind unterschiedlich in den einzelnen Bevölkerungsgruppen.

Die Gc¹-Frequenz liegt bei Europäern innerhalb der Variationsbreite von 0.615 bis 0,778, diejenige für Gc² liegt zwischen 0.222 und 0.385. Die Gc-Frequenz der weißen Amerikaner liegen mit Gc¹ 0,711 und Gc² 0.289 innerhalb der Variationsbreite der Europäer. Die Gc²-Allelen-Häufigkeit

der Neger differiert von der der Europäer. Afrikanische und amerikanische Neger haben signifikant niedrigere Gc^2 -Frequenzen, sie betragen bei afrikanischen Negern 0.096 bis 0.050, bei amerikanischen Negern 0.101. Sehr unterschiedliche Gc^2 -Frequenzen finden sich bei Indianern, sie variieren von 0.02 bei den Navajos bis zu höheren Werten von 0.2 bei den Chippewas. Die Eskimos haben verglichen zu anderen mongoloiden Völkern eine relativ hohe Gc^2 -Frequenz. Die mongoloide wie europide asiatische Bevölkerung besitzt mit Werten von Gc^2 0.22-0.36 eine ähnliche Variationsbreite wie die der Europäer. Eine Ausnahme bilden die Irulas mit $Gc^2 = 0.098$ und $Gc^1 = 0.902$. Die australischen Ureinwohner zeigen eine besonders hohe Gc^1 -Frequenz und eine relativ niedrige Gc^2 -Frequenz im Vergleich zu den Europäern. Anthropologische Untersuchungen, Bestimmungen der Gc^2 -Frequenz, der Gc^{Ab} -Frequenz und Blutgruppenuntersuchungen sprechen für eine vor Jahrhunderten zurückliegende Besiedlung Australiens von Neu Guinea aus über die Cape York-Halbinsel. Die Gen-Frequenzen von israelitischen Populationen schwankt zwischen Gc^1 0.662 bis 0.810 und Gc^2 0.190 bis 0.338. Die Frequenz der Araber liegt mit Gc^1 0.740 und Gc^2 0.260 innerhalb dieses Bereiches.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Allele Gc^1 und Gc^2 in allen bisher untersuchten Bevölkerungen der Welt aufzufinden sind und daß dabei in allen Populationen das Gc^1 Allel häufiger vorkommt als das Gc^2 Allel. Eine Übersicht über die Weltverteilung der Gc -Allele bringt Tabelle III.

Tabelle III

Gc-Gen-Frequenzen in Populationen der Welt

<u>Population</u>	<u>n</u>	<u>Gc¹</u>	<u>Gc²</u>	<u>Autoren</u>
Finnen		0.615	0.385	Hirschfeld 1963 zitiert nach Cleve (35)
Griechen (Thessalien)	88	0.699	0.301	Omoto, 1963 (150)
Österreich (Wien)		0.706	0.294	Speiser u. Jancik, 1963 zitiert nach Cleve (35)
Schweizer	200	0.713	0.287	Hess u. Bütler, 1962 (90)
Engländer	49	0.714	0.286	Hirschfeld, 1962 (97)
Griechen (Athen)	128	0.719	0.281	Omoto, 1963 (150)
Deutsche (Berlin)	854	0.723	0.277	Schlesinger, Vogt 1963 (188)
Dänen	1312	0.725	0.275	Nerström, 1963 (144)
Deutsche (Hessen)	769	0.732	0.268	Wendt u. Theile, 1962 (220)
Norweger	2549	0.735	0.265	Reinskou, 1963 zitiert nach Cleve (35)
Deutsche (Bayern)	208	0.736	0.264	Baitsch u. Jenssen, 1962 (7)
Deutsche (Südbayern)	4403	0.737	0.263	Klose, 1962 (112)
Deutsche (Süddeutsch- land)	719	0.740	0.260	Jenssen, 1962 (107)
Griechen (Mazedonien)	247	0.743	0.257	Omoto, 1963 (150)
Schweden	1744	0.743	0.257	Hirschfeld, (1962 (97))
Isländer	93	0.759	0.241	Walter u. Palsson, 1962 (217)
Deutsche (Rheinl.- Pfalz)	747	0.778	0.222	Walter u.a. 1964 (218)
"weiße" Amerikaner (New York)	258	0.711	0.289	Cleve, 1965 (35)
amerikanische Neger	332	0.899	0.101	Cleve, 1965 (35)
afrik.Neger(Fulani)	100	0.950	0.050	Cleve, 1965 (35)
afrik.Neger(Bondei)	57	0.904	0.096	Cleve, 1965 (35)

Fortsetzung Tabelle III

<u>Population</u>	<u>n</u>	<u>Gc¹</u>	<u>Gc²</u>	<u>Autoren</u>
nordamerik. Indianer (Navajos)	245	0.977	0.023	Cleve, 1965 (35)
nordamerik. Indianer (Chippew.)	62	0.685	0.210	Cleve, 1965 (35)
Eskimos	67	0.701	0.298	Cleve, 1965 (35)
Pakistan (Punjabis)	90	0.706	0.294	Cleve, 1965 (35)
Indien (Oraons)	125	0.740	0.260	Cleve, 1965 (35)
Indien (Irulas)	61	0.902	0.098	Cleve, 1965 (35)
Ceylon (Tamils)	76	0.770	0.230	Cleve, 1965 (35)
Thailand (Bankok Thais)	163	0.770	0.230	Cleve, 1965 (35)
Malaya (Chinesen)	63	0.778	0.222	Cleve, 1965 (35)
Malaya (Inder)	119	0.697	0.303	Cleve, 1965 (35)
Taiwan (Chinesen)	93	0.737	0.263	Cleve, 1965 (35)
Japaner	108	0.773	0.227	Omoto, 1963 (150)
Pazifik (Neu-Guinea)	45	0.722	0.278	Cleve, 1965 (35)
Koreaner	116	0.759	0.241	Omoto, 1963 (150)
Iraner	94	0.766	0.234	Omoto, 1963 (150)
Australien (Western Desert)	126	0.956	0.040	Cleve, 1965 (35)
Australien (Cape York)	404	0.767	0.194	Cleve, 1965 (35)
Ashkenazi-Juden	99	0.662	0.338	Cleve, 1965 (35)
Oriental. Juden (Irak)	85	0.759	0.241	Cleve, 1965 (35)
Oriental. Juden (Iran)	109	0.789	0.211	Cleve, 1965 (35)
Oriental. Juden (Kurdistan)	42	0.810	0.190	Cleve, 1965 (35)
Araber	48	0.740	0.260	Cleve, 1965 (35)

3.2.8.6 Isolierung der Gc

1963 wurde eine Methode entwickelt, die die Isolierung der verschiedenen Gc-Komponenten gestattet (34). Als Ausgangsmaterial wurde ein Liter gepooltes Plasma (von Personen mit gleichem Gc-Typ) verwendet. Das Verfahren zur Isolierung der Gc besteht aus einer Kombination von vier Trennungsmethoden:

- 1) Fraktionierte Ammoniumsulfat-Fällung
- 2) Ionen-Austauscher.Chromatographie
- 3) Präparative Zonenelektrophorese
- 4) Gel-Filtration

Der Reinheitsgrad der so erhaltenen Präparate liegt für Gc 1-1 bei 90 %, für Gc 2-2 bei 95 %. Die gewonnene Menge beträgt pro Liter Plasma nur 8-15 mg! Untersuchungen zur Analyse der AS-Sequenz der Gc-Komponente werden durch die Schwierigkeit, genügende Mengen gereinigter Gc-Präparate zu gewinnen, in ihren Fortschritten gehemmt.

3.2.9 Das Gm- und das InV-System

3.2.9.1 Einleitung

1956 zeigten Grubb (78) und Waller und Vaughan (216) unabhängig voneinander, daß bestimmte Seren von Patienten mit primär-chronischer Polyarthritits die Fähigkeit besitzen, sensibilisierte Blutkörperchen zu agglutinieren. Diese Rheumatikerseren besitzen damit dieselbe Eigenschaft wie Coombs-Seren, die ja auch sensibilisierte Erythrocyten präzipitieren. Da Coombs-Seren Gammaglobulin präzipitieren, wurde angenommen, daß auch der Agglutinationsfaktor in Rheumatikerseren gegen Gammaglobulin gerichtet sein könnte. Dieser sogenannte Rheumafaktor soll

also eine Autoantikörperspezifität gegen Gamma-Globulin aufweisen.

Grubb und Laurell (79) gelang es, mit etwa 60 % der Seren gesunder Individuen und mit gepooltem, menschlichem Gamma-Globulin Rhesus-sensibilisierte Erythrocyten zu agglutinieren. Die Identität des Rheumafaktors und des Hemmungsfaktors war damit anzuzweifeln. Der Hemmfaktor wurde durch elektrophoretische und chemische Fraktionierung in der Gamma-Globulinfraktion des Serums lokalisiert und von Grubb Gm(a+)-Faktor genannt. Er wurde bei Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge in der 7S-Komponente gefunden.

Anhand von Reihen- und Familienuntersuchungen konnten Grubb und Laurell (79) nachweisen, daß die hemmende Eigenschaft des Serums durch zwei autosomale, kodominante Allele vererbt wird, die sie als Gm^a und Gm bezeichneten.

Dieser von Grubb (78) entdeckte Gm(a+)-Faktor sollte Ausgangspunkt für ein neues, umfangreiches Serumgruppensystem werden.

1959 wurde ein zweiter Gm-Faktor, Gm(x), beschrieben (82). Untersuchungen an nahezu 2000 Seren ergaben, daß normalerweise Gm(x)-Seren auch Gm(a) positiv sind.

Im Laufe der nächsten acht Jahre wurden weitere 21 Gm-Faktoren entdeckt, so daß das gesamte System heute 23 genetisch determinierte Merkmale besitzt (siehe Tabelle IV).

Tabelle IV

DAS Gm-SYSTEM UND DAS InV-SYSTEM
(zusätzlich die Faktoren Isf, Oz, Am)

<u>Merkmal</u>	<u>Synonyma</u>	<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Literatur</u>
Gm (1)	Gm(a)	Grubb	1956	78, 79
Gm (2)	Gm(x)	Harboe u.a.	1959	82
Gm (3)	Gm(bw)	Steinberg u.a.	1963	201
	Gm(b2)	Steinberg u.a.	1965	202
Gm (4)	Gm(f)	Gold u.a.	1965	74, 135
Gm (5)	Gm(b)	Harboe	1959	82
	Gm(b1)	Steinberg u.a.	1965	202
Gm (6)	Gm(like)	Steinberg u.a.	1960	198
	Gm(c)	Steinberg u.a.	1963	201
Gm (7)	Gm(r)	Brandtzaeg u.a.	1961	22
Gm (8)	Gm(e)	Ropartz u.a.	1962	177
Gm (9)	Gm(p)	Waller u.a.	1963	219
Gm (10)	Gm(b alpha)	Ropartz u.a.	1963	178
Gm (11)	Gm(b betha)	Ropartz u.a.	1963	178
	Gm(b 0)	van Loghem u.a.	1967	131
Gm (12)	Gm(b gamma)	Ropartz u.a.	1963	178
Gm (13)	Gm(b3)	Steinberg u.a.	1965	202
Gm (14)	Gm(b4)	Steinberg u.a.	1965	202
Gm (15)	Gm(b s)	Martensson u.a.	1966	136
Gm (16)	Gm(t)	Martensson u.a.	1966	136
Gm (17)	Gm(z)	Litwin u.a.	1966, 67	128, 129
Gm (18)	Ig Ro 2	Ropartz u.a.	1967	182
Gm (19)	Ig Ro 3	Ropartz u.a.	1966	181
Gm (20)	Gm(20)	Klemperer u.a.	1966	111
Gm (21)	Gm(g)	Natvig	1966	142
Gm (22)	Gm(y)	Litwin u.a.	1967	129
Gm (23)	Gm(n)	Kunkel u.a.	1966	121
InV (1)	InV(1)	Ropartz u.a.	1962	177
InV (2)	InV(a)	Ropartz u.a.	1961	176
InV (3)	InV(b)	Steinberg u.a.	1962	200
Isf (1)		Ropartz u.a.	1966	181
Oz (1)		Apella u.a.	1967	3
Am (1)		Vyas u.a.	1969	214
		Kunkel u.a.	1969	122

Roportz u.a. (175) fanden 1961 ein Serum mit einer neuen Hemmrate, welche sie InV(a) nannten. (propriété inhibi-trice, V.-Initial des Serumspenders) Durch die Entdeckung des Faktors InV(a) ist ein neues Serumgruppensystem bekannt geworden. Es handelt sich um die drei Faktoren InV(1), InV(a), InV(b) oder InV(1), InV(2), InV(3). Sie werden stenos als die 3-Faktoren mit der Häufigkeitsinhibitionshemmungstest (HAH) nachgewiesen.

3.2.3.2 Prozentuale Häufigkeit der Gm- und InV-Faktoren

Die Untersuchung mehrerer tausend Normalseren (75, 203a, 179, 222, 91, 167, 48, 78, 171, 180, 198b, 1, 68) führte zu einer Übersicht über die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Gm- und InV-Faktoren in der Weltbevölkerung. Bestimmte Faktoren kommen bei einzelnen Rassen selten oder gar nicht vor. So besitzen weniger als 1 % der Kaukasier die Faktoren Gm(5), Gm(15) und Gm(16). Bei Negern werden häufig die Faktoren Gm(2), Gm(3), Gm(4), Gm(16), Gm(11) und Gm(23) vermisst, während bei Japanern der Faktor Gm(6) selten vorhanden ist.

Ein im Verhältnis zu den anderen Rassen erstaunlich häufiges Auftreten des Faktors Gm(6) fällt bei den Negern auf, ebenso des Faktors Gm(16) bei den Japanern und des Faktors Gm(2) bei amerikanischen Indianern. Die Faktoren 3, 4, 5, 11, 13, 14 sind bei den Kaukasier zu 90 % vorhanden. Gm(1) ist in allen Rassen vertreten, bei den Kaukasier jedoch in einer unterschiedlichen Frequenz.

Bei der Betrachtung der Kombinationen von Gm-Faktoren einzelner Seren fiel auf, daß bestimmte Faktoren immer zusammen auftreten und daß die Existenz anderer von der Anwesenheit eines bestimmten Merkmales abhängig ist (Gm2,7, 17,20 abhängig von Gm1 und Gm9 von Gm22). Wiederum andere sind bei der Gegenwart eines bestimmten Gm-Faktors nicht

vorhanden (Gm4 nicht bei Gm1). Diese auffälligen Kombinationen von Gm-Faktoren sind auf Genkomplexe zurückzuführen. Sie werden erst bei der Besprechung der genetischen Kontrolle des Gm-Systems ausführlich erläutert. -

3.2.9.3 Beziehungen der genetischen Faktoren zu Untergruppen von Ig-Molekülen

Bisher sind Gm-Merkmale nur auf H-Ketten des IgG-Moleküls gefunden worden, niemals auf anderen Ig-Klassen. Auf der H-Kette des IgA befindet sich der Am-Faktor, der wiederum nur auf der Gamma-A-Kette vorhanden ist, nie auf H-Ketten anderer Ig-Klassen.

Die InV-Faktoren liegen nur auf L-Ketten des Kappa-Types. Sie sind in IgG, IgA und IgM-Molekülen zu finden, außerdem auf dem Bence-Jones-Protein.

Auf der Lambda-Kette von IgG, IgA und IgM wird der allein auftretende Faktor Oz+ angetroffen.

Martensson (134) fand heraus, daß die Gm(5)-Aktivität bei gereinigten IgG-Paraproteinen hin und wieder höher war als bei Untersuchungen des IgG des gesamten Serums. Da Paraproteine eines Patienten gewöhnlich nur eine H-Kettenuntergruppe besitzen, war anzunehmen, daß die Häufung der H-Kettenuntergruppe mit der Aktivitätssteigerung des Antigens in Verbindung gebracht werden mußte.

Eine exakte Erklärung für die verstärkte Gm(5)-Aktivität konnte Martensson 1961 noch nicht geben. Erst drei Jahre später wurde von Kunkel u.a. (120) auf eine feste Beziehung zwischen Gm-Typen und einzelnen Ig-Untergruppen hingewiesen. Das Ergebnis mehrerer Arbeitsgruppen (206, 129, 143b) zeigt folgende Tabelle:

Beziehung zwischen Gm-Faktoren und IgG-Untergruppen:

<u>Untergruppe</u>	<u>Gm-Faktoren</u>
Gamma-G 1	1,2,3,4,9,17
Gamma-G 2	23
Gamma-G 3	5,6,10,11,13,14,21
Gamma-G 4	-

Die Untergruppen Gamma-G 1 und Gamma-G 3 enthalten die meisten Gm-Faktoren, während Gamma-G 2 bisher nur eine einzige Gm-Determinante besitzt, das Gm(23). Gamma-G 4 ist als Träger einer Gruppenspezifität noch nicht bekannt. Gm(8) und Gm(18) sind sowohl auf Gamma-G 1 wie auf Gamma-G 2 gefunden worden (174, 182).

Die InV-Faktoren liegen beim IgG auf Kappa-Ketten von Gamma-G 1 und Gamma-G 3 (207).

Beziehung zwischen InV-Faktoren und IgG-Untergruppe:

<u>Untergruppe</u>	<u>InV-Faktoren</u>
Gamma-G 1 Kappa	1,2,3
Gamma-G 2 Kappa	-
Gamma-G 3 Kappa	1,2,3
Gamma-G 4 Kappa	-

Steinberg u.a. (203b) haben ein einziges Serum des Types Gamma-G2 gefunden, daß starke InV(1) -Aktivität zeigte. Sie haben keine Erklärung dafür und vermuten möglicherweise das Vorhandensein von zwei Gamma-G 2 -Schwerketten.

Die auf den einzelnen Gamma-G Ketten nachgewiesenen genetischen Merkmale sind meist in Verbindung zu bringen mit der C-terminalen Hälfte der Polypeptidketten (siehe Tabelle V). Die Faktoren 1,2,7,9,18,20,22 liegen auf dem Fc-Fragment von Gamma-G 1. Die Faktoren 5,6,10,11,12,13,14, 15,16,21 auf dem Fc-Fragment von Gamma-G 3, der Faktor 23 auf dem Fc-Fragment von Gamma G 2. Drei Gruppenspezifitäten

Tabelle V

VERTEILUNG DER IgG-GRUPPENDETERMINANTEN AUF IgG-DRUCHSTÜCK
(Zusammenfassung der Einzelergebnisse von 85, 207, 123, 120, 1

	Gamma-G 1	Gamma-G 2	Gamma-G 3	Gamma-G 4
Normalverteilung %	70 %	18 %	3 %	3 %
Fd	3	-	-	-
	4			
	17			
Fc	1	23	5	-
	2		6	
	7		10	
	9		11	
	18		12	
	20		13	
	22		14	
			15	
			16	
			21	

ten bilden eine Ausnahme:

Gm(3), Gm(4) und Gm(5).

Sie liegen auf dem Fd-Fragment von Gamma-G 1 (Tabelle V).

3.1.9.4 Lage der Gruppendeterminanten in der AS-Sequenz

Große Erfolge in der exakten Lokalisation von Gm-Faktoren erbrachte Fragione u.a. (63) durch Sequenzanalysen von Aminosäuren, die er mit bestimmten Gm-Eigenschaften in Verbindung brachte.

Gm(1) und Gm(1-) unterscheiden sich durch zwei Aminosäuren. Die spezifische Stelle

für Gm(1) ist : -Asp - Glu - Leu - Thr - Lys -

für Gm(1-) ist : -Meth- Glu - Glu - Thr - Lys -

Durch den Austausch von Asparaginsäure durch Methionin und von Leucin durch Glutaminsäure wird der Phänotyp Gm(1) zu Gm(1-) und verliert damit seine hemmende Wirkung.

Die AS-Sequenz für Gm(1) fand sich nur auf Gamma-G 1, die für Gm(1-) auf Gamma-G 1, Gamma-G 2 und Gamma-G 3, jedoch nicht auf Gamma-G 4 oder auf Gm(1+)-Seren (63). Gm(4) und Gm(4-) unterscheiden sich durch eine AS-Substitution in Position 214.

Für Gm(4) ist in Position 214 Arginin verantwortlich, für Gm(4-) ist in Position 214 Lysin verantwortlich. Gm(5) und Gm(21) differieren auch nur in einer einzigen AS am C-terminalen Ende. Die spezifische AS für Gm(5) ist Phenylalanin, für Gm(21) ist Tyrosin (166).

Der Polymorphismus des InV-Systems hängt ab von der AS-Variation auf der Kappa-Kette von IgG, IgA und IgM (65, 83, 123, 48). Hilshmann u.a. (94) entdeckte, daß der Wechsel von Leucin in Valin in Position 191 das Ig vom Typ InV(2+) in InV(2-) umwandelt. Ob diese Differenz speziell der Gruppe InV(1) oder InV(2) oder beiden zuzuschreiben ist, kann bis heute noch nicht entschieden werden (45, 139). Da InV 1 und 2 nur zusammen auftreten, ist nach Litwin u.a. die Leucin/Valin-Variante spezifisch für beide InV-Typen (130). Die molekulare Basis für die Unterscheidung von InV(1) und InV(2) ist unbekannt.

Da sich Valin und Leucin nur in einer CH_2 -Gruppe unterscheiden, muß folglich das Anti-InV ein Anti- CH_2 -Serum sein.

Auf der Lambda-Kette des Ig ist in Position 190 ein anderer Faktor zu nennen, der Oz-Faktor (3).

Oz+ hat in Position 190 Lysin,

Oz- hat in Position 190 Arginin.

3.2.9.5 Wirkung der Gm- und InV-Faktoren in Abhängigkeit von der Struktur des Moleküls

Gm(3) und Gm(4) zeigen keine oder zumindest schwächere antigenetische Wirkung, wenn man versucht, sie in einzelnen Fragmenten nachzuweisen. Erst nach Rekonstitution des ganzen Moleküls tritt ihre volle Aktivität wieder in Erscheinung (195). Es wird auch noch eine Reaktion erhalten, wenn bei der Zusammensetzung des Moleküls die L-Ketten ausgetauscht werden, nicht jedoch, wenn die für den Gm-Faktor spezifische H-Kette ausgewechselt wird (130, 73). Es konnte zwar bewiesen werden, daß der Sitz von Gm(3) und Gm(4) auf dem Fd-Fragment der H-Kette liegt, seine eigentliche Aktivität tritt jedoch erst in Verbindung mit den L-Ketten auf.

Die Spezifität von Gm(17) ist in ihrer Wirkung auch sehr abhängig von der tertiären und quaternären Struktur des Moleküls.

Auch die Wirkung des InV (1,2)-Merkmals ist in seiner Wirkung angewiesen auf die tertiäre und quaternäre Struktur des Moleküls (195). Isolierte Bence-Jones-Proteine oder freie, einzelne L-Ketten täuschen häufig den Typ InV (1-, 2-) vor, obwohl das Paraproteinmolekül den Typ InV(1,2) vertritt. Die Zusammensetzung der L-Ketten und deren Verteilung steht auch in Beziehung zu den Gamma-G-Untergruppen.

<u>Untergruppe</u>	<u>Kappa:Lambda (T1)</u>	<u>InV-Faktoren</u>
Gamma-G 1	2 : 1	1, 2, 3,
Gamma-G 2	1 : 1	-
Gamma-G 3	1 : 1	1, 2, 3
Gamma-G 4	3 : 1	-

Auf Gamma-G 2 und Gamma-G 4 Ketten sind InV (1 und 2) bisher nicht gefunden worden. Steinberg u.a. (195) nehmen an, daß die Faktoren dort wohl vorhanden sind, jedoch durch eine besondere quaternäre Struktur des Moleküls die Antigenaktivität unterdrückt wird.

Es hat den Anschein, daß alle auf Fab gelegenen Faktoren - sowohl die auf Fd gelegenen Gm(3), (4), (17) als auch die auf L-Kappa-gelegenen InV(1), (2), (3) - für ihre volle Wirksamkeit die quaternäre Struktur des Moleküls benötigen (195).

3.2.9.6 Vererbungsmodus der Gm- und InV-Faktoren

Das Studium der üblichen und seltenen Gen-Kombinationen der Gm-Faktoren in unterschiedlichen Rassen führte zu beträchtlichen Informationen über die genetische Kontrolle der Gm-Merkmale.

Es wird heute nicht mehr daran gezweifelt, daß alle Gm-Faktoren zu einem einzigen großen System gehören, das unabhängig von anderen Serumgruppensystemen, unabhängig vom Blutgruppensystem und vom Rhesus-Faktor ist (79, 127).

Unabhängigkeit der einzelnen Serumgruppensysteme ergibt sich schon daraus, daß die Gm-Faktoren nur auf der Gamma-G-Kette, die Am-Faktoren nur auf der Gamma-A-Kette, die InV-Faktoren nur auf L-Kappa-Ketten zu finden sind. Die genetisch determinierten loci der einzelnen Systeme liegen auf getrennten Chromosomen (203a).

Das Problem der formalgenetischen Interpretation liegt darin, die Beziehungen der einzelnen Faktoren zueinander ausfindig zu machen.

Die einzelnen Faktoren des Gm-Systems werden nach Mendelschen Gesetzen vererbt, sie sind geschlechtsunabhängig (79, 127) und werden durch kodominante Allele zweier von einander unabhängiger Genorte determiniert. Das konnte Grubb für seinen ersten Gm-Faktor schon 1956 durch Familienuntersuchungen nachweisen.

Der Phänotyp Gm(1+) kann bestimmt werden durch die Genotypen Gm^1/Gm^1 oder Gm^1/Gm . Der Phänotyp Gm(1-), welcher keine hemmende Eigenschaften besitzt, wird von Genotyp Gm/Gm bestimmt.

Schon nach Auffinden des zweiten Faktors Gm(2) und der Feststellung, daß dieser meist gekoppelt mit Gm(1) vorkommt, traten die ersten Schwierigkeiten in der Vorstellung über den Vererbungsmodus auf. Neben der üblichen Vorstellung des Genotyps Gm^1/Gm^2 für den Phänotyp Gm(1,2) postulierte Harboe ein Gen $Gm^{1,2}$, das das gemeinsame Auftreten von Gm(1) und Gm(2) erklären würde. Der Phänotyp würde also in diesem Fall nicht durch getrennte Allele bestimmt. Bei Negern mit dem häufigen Phänotyp Gm(1+2-) sind getrennte Allele Gm^1/Gm anzunehmen, dagegen spricht deren Kopplung von Gm(1,5) wiederum für den Genotyp $Gm^{1,5}/Gm^{1,5}$. Bei Kaukasiern besteht sowohl die Kombination Gm(1,5) als auch Gm(1-5+), hier muß also ein Genotyp Gm^1/Gm^5 angenommen werden.

Die Bindung von Gm(1) und Gm(5) wirft ein neues Problem in der genetischen Deutung auf. Gm(1) liegt auf Fc von Gamma-G 1, Gm(5) auf Fc von Gamma-G 3: Die Feststellung, daß jede Gamma-G-Untergruppe klare antigenetische und strukturelle Unterschiede aufweist, führt zu der Annahme, daß jede Gammaglobulin-bildende Zelle spezifische H-Ketten herstellt. Diese sind als das Produkt einer charakte-

ristischen Gruppe von Einzeldeterminanten (alleler Gene) eines spezifischen H-Kettenuntergruppencistrons aufzufassen.

Nach Natwig u.a. (143a) scheinen die Gm-Antigene das Ergebnis von Mutationen einzelner Allele innerhalb des jeweiligen Cistrons zu sein. Insgesamt soll es 12-15 Cistrons geben, aufgeteilt auf die einzelnen H-Ketten-Untergruppen der Ig. Nach Terry (207) können die gefundenen Beziehungen zwischen den Gm-Faktoren und jeweils nur einer IgG-Untergruppe auch darauf beruhen, daß andere Gen-Determinanten wohl anwesend sind, jedoch geblockt sind und nicht als Antigen wirksam werden können. Die quaternäre Struktur des Moleküls mit ihrer unterschiedlichen Kombination von Leicht- und Schwerketten soll dafür verantwortlich gemacht werden. Das Auftreten von Kombinationen mit Gm-Faktoren, die auf unterschiedlichen Gamma-G-Ketten liegen, läßt darauf schließen, daß jedes einzelne Cistron, zugehörig zu einer der drei Gamma-G-Unterklassen, zwar einen getrennten locus auf dem Chromosom besitzt, diese loci aber nahe miteinander verbunden sind (143a) (Tabelle VI).

Die Faktoren Gm(4) und Gm(5) kommen bei Kaukasiern immer zusammen vor, ihre antigenetische Eigenschaften liegen aber für Gm(4) auf Fd von Gamma-G 1, für Gm(5) auf Fc von Gamma-G 3. Bei dieser Kombination liegt nicht nur eine Differenz in den Gamma-G-Ketten vor, sondern zusätzlich noch eine unterschiedliche Lage auf den Ketten. Auch hier wird angenommen, daß die entsprechenden Gene dicht nebeneinander liegen oder miteinander verbunden sind.

Folgende Gm-Komplexe Gm(1,17), Gm(1,2,17) und Gm(4,22) kommen nur bei Kaukasiern vor. Hier liegen alle Faktoren auf Gamma-G 1, jedoch in jedem Komplex ein Faktor auf Fc, der andere auf Fd. Weitere Genkombinationen von Gm-Faktoren auf derselben Polypeptidkette oder auf verschiedenen

Tabelle VI

HÄUFIG AUFTRETENDE GENKOMBINATIONEN VON Gm-FAKTOREN VERSCHIEDENER UNTERGRUPPEN (63, 207, 131, 143a, 143b, 203a)

	Gamma-G 1	Gamma-G 3	Gamma-G 2
Kaukasier	4,22	5,11,13,14	23
	4,22	5,11,13,14	-
	1,17	21	-
	1,2,17	21	-
Neger	1,17	5,11,13,14	-
	1,17	5,6,11	-
	1,17	5,6,11,14	-
	1,17	11,13	-
Chinesen	1,17	21	-
	1,2,17	21	-
	1,17	11,13,14	-
	1,4,22	5,11,13,14	23

Gamma-G Untergruppen bei unterschiedlichen Rassen sind aus Tabelle VI und VII ersichtlich.

Es hat sich herausgestellt, daß in jeder Bevölkerungsgruppe nur eine relativ beschränkte Anzahl von Gen-Kombinationen vorkommen, die sehr stabil sind und vererbt werden.

Die häufigsten Genkomplexe bei Kaukasiern sind folgende:

Gm^{1,17}, Gm²¹, Gm²³⁻ und

Gm^{4,22}, Gm⁵, Gm²³ und

Gm^{4,22}, Gm⁵, Gm²³⁻.

Tabelle VII

Gm-FAKTORVERBINDUNGEN AUF DERSELBEN POLYPEPTIDKETTE

(128, 73, 48, 123, 45)

Gamma-G 1 bei		Kaukasiern	Negern	Chinesen
<u>Fc</u>	<u>Fd</u>			
1	4	nein	nein	ja
1	17	ja	ja	-
1,2	17	ja	nein	-
1	4,17	nein	nein	ja
22	4	ja	nein	-

Gamma-G 3 bei		Kaukasiern	Negern	Chinesen
<u>Fc</u>				
5,11		ja	ja	ja
5,6,11		nein	ja	nein
5,21		nein	-	-

Da ein Cistron nur zwei allele Gene besitzt, müssen bei Kaukasiern für die oben angegebenen Abhängigkeitsverhältnisse der Gm-Faktoren drei Cistrons angenommen werden:

Für die Gamma-G 1 Kette: Gm(4+,22+) und Gm(17+,1+)

Für die Gamma-G 3 Kette: Gm(5+) und Gm(21+)

Für die Gamma-G 2 Kette: Gm(23+) und Gm(23-) (21-, 5-, 17-, 1-, 4-, 22-)

Die Cistrons liegen dicht beieinander, so daß mehrere Gene aus unterschiedlichen Cistrons als Komplex zusammen bleiben.

Aus Tabelle VI ist klar ersichtlich, daß sich die Gen-Komplexe der Gm-Determinanten der einzelnen Rassen deutlich voneinander unterscheiden. Man nimmt hier ein vor

Jahrhunderten stattgefundenes Crossing-over an.

Das soll an folgendem Beispiel erläutert werden:

Die chinesische Bevölkerung besitzt $Gm^{1,17}$ entweder in Kombination mit Gm^5 oder mit Gm^{21} und hat außerdem einen speziellen Komplex $Gm^{1,4,22} Gm^5 Gm^{23}$. Grey und Kunkel konnten nachweisen, daß das ungewöhnliche $Gm^{1,4,22}$ das typische, kaukasische $Gm(1+)$ Peptidmuster aufwies, also Asp - Glu - Leu - Thr - Lys -, wobei das Auffinden von Asparaginsäure und Leucin Nachweis genug ist, daß es sich hier um Vereinigung von zwei einzelnen Genen, von $Gm^{1,17}$ und von $Gm^{4,22}$ handelt, und nicht um eine Mutation (79, 127, 143a, 135). Die neu erhaltene Gen-Kombination wird nun ebenso konsequent und stabil wie die übrigen weitervererbt.

Bei mehreren tausend Familienuntersuchungen in den letzten Jahren ist man bei 25 Familien auf seltene Genkomplexe gestoßen und bei einigen von ihnen konnte man ein gerade stattgefundenes Crossing-over nachweisen.

Beispiele für seltene Genkomplexe:

$Gm^{1,17}$	Gm^{21}	Gm^{23}
$Gm^{4,22}$	Gm^{21}	Gm^{23-}
$Gm^{1,17}$	Gm^5	Gm^{23-}
$Gm^{4,22}$	Gm^{21}	Gm^{23-}

Auf das erste Beispiel soll näher eingegangen werden (143a)

Bei einem Kind ist der seltene Phänotyp $Gm(1,17)$, $Gm(21)$ und $Gm(23)$ aufgetreten. Das für den Komplex mit $Gm(1,17)$ typische Auftreten von $Gm(21)$ war zwar vorhanden, zusätzlich wurde aber der Faktor $Gm(23)$ festgestellt, der bei Europäern nur in der Kombination mit $Gm(4,22)$ zu finden ist. Nach Untersuchungen der Eltern sind folgende heterozygote Genotypen für sie angegeben worden:

Vater: Gm^{-23} Gm^{21} $Gm^{1,2,17}$
 Gm^{-23} Gm^5 $Gm^{4,22}$

Mutter: Gm^{-23} Gm^{21} $Gm^{1,17}$
 Gm^{23} Gm^5 $Gm^{4,22}$

(Abbildung 6)

Aus diesen Angaben kann man schließen, daß bei der Mutter eine Vereinigung der Gene $Gm^{1,17}$ und Gm^{21} mit Gm^{23} stattgefunden hat. Diese Genvereinigung bzw. Crossing-over bestätigen die Annahme der Gamma-G-Untergruppencistrons. Veränderungen der Gen-Komplexe geschehen immer nur zwischen den einzelnen Untergruppen einer Ig-Klasse. Dieser Mechanismus wird begünstigt durch die Ähnlichkeit der Untergruppen in Länge und Basensequenz.

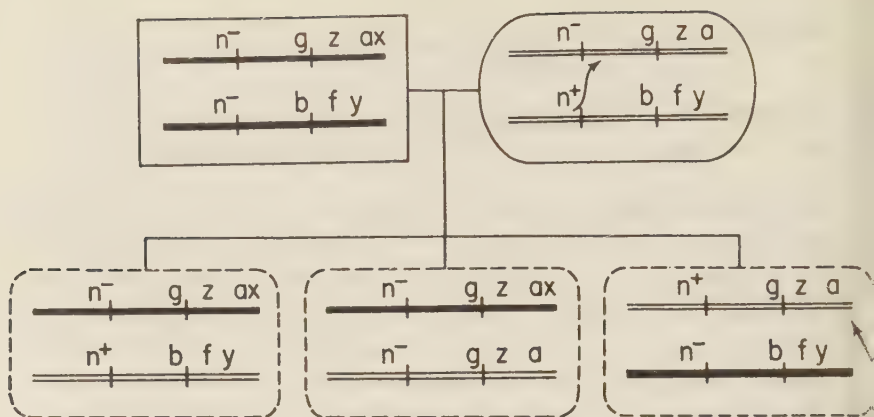
Nach weiteren Untersuchungen frischer Crossing-over kann man die Regel aufstellen, daß entweder das Gamma-G 1 Cistron sich mit dem Gamma-G 2 und Gamma-G 3-Cistron verbindet, oder daß das Gamma-G 2-Cistron sich mit Gamma-G 1 und Gamma-G 3-Cistron verbindet. Daraus ergibt sich, daß die Lage der Cistrons nebeneinander folgende sein muß: Gamma-G 2, Gamma-G 3, Gamma-G 1. Diese Sequenz stimmt auch mit den Gen-Kombinationen überein.

Für Gamma-G 4 ist kein genetisches Merkmal bekannt. Nach biochemischen und antigenetischem Vergleichen scheint es aber am N-terminalen Teil der Gamma-G 2-Kette zu liegen (143a) (Abbildung 7).

Die formale Genetik des InV-Systems ist wesentlich unkomplizierter als die des Gm-Systems. Nach der Erfahrung aus populationsgenetischen Untersuchungen werden heute 4 Allele an einem locus angenommen:

InV^1 , $InV^{1,2}$, InV^3 , InV^- (176, 172, 200).

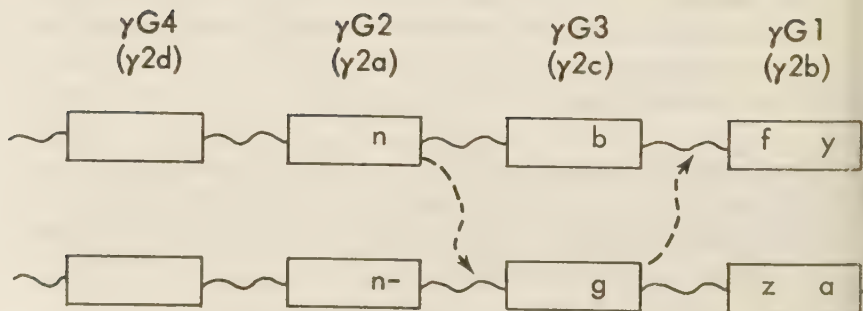
Abbildung 6



Beispiel für crossing over (143a)

(Gm-Merkmale und Synonyma siehe Tabelle IV)

Abbildung 7



Verbindung der einzelnen Cistrons (143a)

3.2.9.7 Forensische und populationsgenetische Fragestellungen

Das Studium der Gen-Kombinationen der Gm- und InV-Faktoren führte zu gut fundierten Kenntnissen in der genetischen Kontrolle von Gm- und InV-Merkmalen. Dieses Wissen brachte neue Ansätze für die forensische Medizin. Bei gerichtlichen Vaterschaftsnachweisen kann man sich nun auch auf die Bestimmung von Gm-Faktoren stützen. Dabei sind solche Faktoren am günstigsten, die eine mittlere Verteilungsquote in der Bevölkerung haben und somit maximale Ausschlußchancen bieten. Für Westeuropäer eignen sich die Faktoren Gm1,2,7,23 sowie eventuell 4 und 5.

Gm-Bestimmungen von Kindern unter einem Lebensjahr sind für Vaterschaftsnachweise nicht verwertbar:

Das IgG (und damit die auf diesen Molekülen liegenden Gm-Faktoren) der Mutter ist plazentargängig, während IgA und IgM nicht auf den Foeten übertragen werden (103). Bei der Geburt entspricht also der IgG-Typ im Blut des Säuglings dem der Mutter. Ab zweitem Trimenon beginnt dann der Säugling selbst IgG zu bilden und mit 1 Jahr entsprechen die Gm- und InV-Faktoren den genetisch determinierten Genkomplexen des Kindes (26).

Große Bedeutung haben die Gm-Bestimmungen auch bei der Lösung von populationsgenetischen Fragestellungen erlangt. Es ist doch faszinierend, nur auf Grund von Serumgruppenbestimmungen die Zugehörigkeit eines Menschen zu einer bestimmten Rasse nachweisen zu können und darüberhinaus geschichtliche Ereignisse, wie z.B. die Einfuhr von Negerklaven nach Nordamerika im Anfang des 17. Jahrhundert zu beweisen.

3.3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.3.1 Untersuchungsmethoden

3.3.1.1 Immunelektrophorese

Das Prinzip und die Methodik der Immunelektrophorese ist allgemein bekannt (103, 20, 187, 14, 140, 96, 189, 97, 95, 98, 100, 188, 35, 32, 133, 118, 211, 212, 88, 168, 75, 187) und soll deshalb nur kurz erläutert werden.

Unsere Untersuchungen erfolgten nach der Methode von Grabar und Milliams (75) in der Modifikation als Mikro-technik von Scheidegger (187). Als Puffer wurde ein Veronal-Natrium und Natrium-Acetat-Puffer verwendet ($\text{pH} = 8,6$ $\text{M}_\text{u} = 0,05$). Die Immunelektrophorese wurde bei konstanter Stromstärke durchgeführt, 5 mA pro Objektträger. Verwendet wurde die Immunelektrophoreseapparatur von Boscamp, die jeweils 8 Objektträger faßt. Gefärbt wurde mit Azocarmin.

Verwendete Antisera: Spezifisches Anti-Gc-Serum vom Hamel, Molter-GmbH, 69 Heidelberg 1. Das Antiserum enthält Antikörper gegen den Gc-Faktor und das Alpha-2-Makroglobulin. Die einzelnen Gc-Typen besitzen eine unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit zur Anode hin und das Alpha-2-Makroglobulinpräzipitat erleichtert die Lokalisation des spezifischen Gc-Präzipitates:

Der Gc(1-1)-Bogen ist relativ weit anodisch gelegen. Er liegt immer vor dem Bogen des darüber und dahinter gelegenen Alpha-2-Makroglobulins (Abbildung 5). Der Gc(2-2)-Bogen liegt fast genau unter dem Alpha-2-Makroglobulin-Präzipitat. Der Typ Gc(2-1) bildet einen langgestreckten Doppelbogen aus, der sich vom kathodischen Ende des Alpha-1-Lipoproteids bis fast in die Nähe des Antigendepots erstrecken kann (118).

3.3.1.2 Hämagglutinationshemmungstest (HAH)

Die Bestimmungen der Gm- und InV-Faktoren erfolgen mit Hilfe der üblichen HAH-Technik (141, 15, 167, 172, 78, 81, 82). Die Merkmale beider Serumgruppensysteme haben die Fähigkeit, ein agglutinisierendes System zu hemmen. (Abbildung 8)

Die Reaktionspartner sind:

- 1) Rh-positive Erythrozyten der Blutgruppe Null.
- 2) Inkomplettes Anti-D-Serum bestimmter Gm- oder InV-Zugehörigkeit
- 3) Anti-Gm- oder Anti-InV-Seren
- 4) Probandenserum
- 5) Positive und negative Kontrollseren

Alle Seren wurden von dem Seruminstitut Dr. Molter, 69 Heidelberg 1, bezogen.

Die Versuchsanordnung ist auf Abbildung 9 schematisch dargestellt. Die Funktionsfähigkeit der einzelnen Reaktionsteilnehmer des agglutininierenden Systems wird durch positive und negative Kontrollen überprüft (Abbildung 10). Die Anwesenheit von unspezifischen Antikörpern im Probandenserum wird durch den Agglutinationstest aufgedeckt (Abbildung 10).

3.3.2 Untersuchungsgut

Die Untersuchungen erstrecken sich auf 243 Seren von Patienten, mit Paraproteinnämie. Davon sind 105 Patienten männlichen, 99 Patienten weiblichen Geschlechtes. Bei der Einsendung von 39 Paraproteinseren ist das Geschlecht der Patienten nicht angegeben worden.

Das Einzugsgebiet ist München und Umgebung.

Abbildung 8

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES AGGLUTINIERENDEN SYSTEMS



SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER HEMMUNG EINES AGGLUTINIERENDEN SYSTEMS



Zeichenerklärung:

- = Erythrozyt der Blutgruppe Null
- ◐ = Erythrozyt der Blutgruppe Null, Rh-positiv
- ◻◻ = inkomplettes Anti-D-Serum
- ◊ = Anti-Om-Serum oder Anti-InV-Serum (bivalent)
- ◻◻ = Gm-positives oder InV-positives Serum

Darstellung eines agglutinierenden Systems (15)
(In Anlehnung an eine Zeichnung der Behring-Werke)

Abbildung 9

Hämagglutinationshemmungstest zur Bestimmung von Gm- und InV-Faktoren (Methode nach Grubb 1956)

Substanz	Versuchsanordnung				
					
Probanden- serum	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64
+	+	+	+	+	+
Anti-Gm- Serum- verdünnung					
+	+	+	+	+	+
Indikator- system- beladene Erythrozyten					
Ergebnis:	Agglutination bei Gm-negativem Probandenserum Agglutination bei InV-negativem Probandenserum Inhibition bei Gm-positivem Probandenserum Inhibition bei InV-positivem Probandenserum				
Substanz	Referenzserenkontrolle				
					
spezif. Referenz- serum	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64
+	+	+	+	+	+
Anti-Gm- Serum- verdünnung					
+	+	+	+	+	+
Indikator- system- beladene Erythrozyten					
Ergebnis:	Agglutination bei Gm-negativem Referenzserum Agglutination bei InV-negativem Referenzserum Inhibition bei Gm-positivem Referenzserum Inhibition bei InV-positivem Referenzserum				

Abbildung 10

Hämagglutinationshemmungstest zur Bestimmung von Gm- und InV-Faktoren (Methode nach Grubb 1956)

Substanz	Normal- versuch	negative	Kontrollen		positive Kontrollen	
	HAH	Aggluti- nations- test	Die Funktionsfähigkeit der ein- zelnen Reaktionsteilnehmer des agglutinierenden Systems wird überprüft.			
						
Proban- den- serum +	1:4 +	1:4 +	NaCl +	NaCl +	NaCl +	NaCl +
Anti-Gm- Serum- ver- dünnung +	 +	NaCl +	 +	NaCl +	Coombs- serum +	 +
Indi- kator- system- beladene Erythrozyt.						
Ergebnis:	Agglut. bei Gm- Seren Inhibit. bei Gm+ Seren	keine Aggluti- nation	keine Aggluti- nation	keine Aggluti- nation	Aggluti- nation	Aggluti- nation
Kon- trolle für:		Proban- den- serum	Anti-Gm- Serum	sensib. Erythr.	sensib. Erythr.	Anti-Gm- Serum

Zeichenerklärung:

1:4 = Verdünnung des Probandenserums mit physiolog. Kochsalzlösung im Verhältnis 1:4

 (1 Tropfen davon)

= 1 Tropfen der vorgeschriebenen Substanz

NaCl = 1 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung statt der vorgeschriebenen Substanz

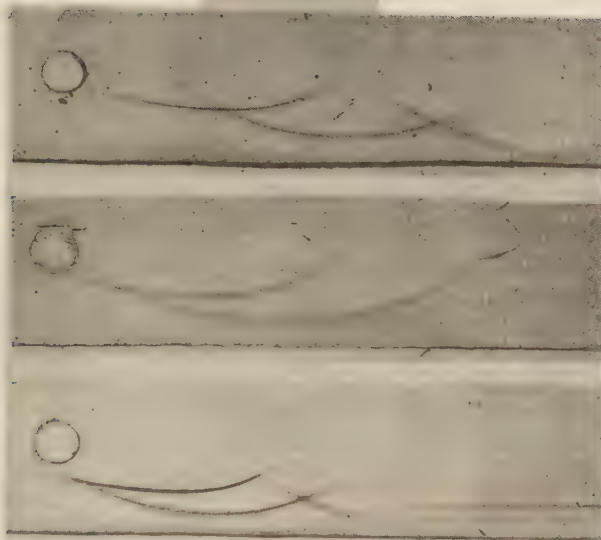
 = mit inkompletten Anti-D beladene Erythrozyten

 = nicht sensibilisierte Erythrozyten

HAH = Hämagglutinationshemmungstest

Abbildung 11

a)



(1-1)

(2-1)

(2-2)

b)



Gc-Präzipitate (eigene Fälle)

a) typische Präzipitate

b) atypische Präzipitate

Die 243 Paraproteine lassen sich mittels Immunelektrophorese und spezifischen Antiseren in folgende Klassen aufteilen:

Paraprotein-IgG = 144 Seren = 59,5 %

Paraprotein-IgA = 54 Seren = 22 %

Paraprotein-IgM = 45 Seren = 18,5 %

Unter Berücksichtigung der Leichtkettentypen ergibt sich folgende Verteilung:

<u>Paraproteintyp</u>	<u>Anzahl der untersuchten Seren (n)</u>
IgG k	93
IgG L	51
IgA k	26
IgA L	28
IgM k	34
IgM L	11

Bei der Auswahl der Seren wurde - im Rahmen des Möglichen - darauf geachtet, der normalen prozentualen Häufigkeit der einzelnen Paraprotein-Klassen und Untergruppen zu entsprechen (184).

3.3.3 Ergebnisse

3.3.3.1 Gc-Bestimmungen (Abbildung 11)

Von den 243 untersuchten Paraproteinseren konnte in 197 Fällen die Gc-Komponente eindeutig ermittelt werden. 111 Paraproteinseren besaßen die Komponente Gc(1-1), 66 Seren Gc(2-1) und 20 Gc(2-2). Die 197 Seren stammten von 86 weiblichen und von 85 männlichen Patienten, in 26 Fällen war das Geschlecht der Patienten nicht angegeben worden. Bei keinem der drei Gc-Typen konnte eine Bevorzugung für ein bestimmtes Geschlecht festgestellt werden:

Paraproteinseren			männlich		weiblich		Geschl.unbek.	
Gc-Typ	n	rel. %	n	rel. %	n	rel. %	n	rel. %
Gc(1-1)	111	56,5	44	39,5	52	47	15	13,5
Gc(2-1)	66	33,5	34	51,5	24	36,5	8	12
Gc(2-2)	20	10	7	35	10	50	3	15
Summe	197	100	85	42,5	86	44	26	13,5

Von den 197 Paraprotein-Seren gehören 114 zum Gamma-G-Typ, 46 zum Gamma-A-Typ und 37 zum Gamma-M-Typ. Die prozentuale Verteilung von Gc(1-1), Gc(2-1) und Gc(2-2) auf die einzelnen Paraproteintypen geht aus Tabelle VIII hervor. Zusätzlich wird die Geschlechtsverteilung angegeben, die jedoch keine wesentliche Verschiebung erkennen läßt.

Eine Unterteilung der einzelnen Ig-Klassen in ihre Leichtkettentypen Kappa und Lambda bietet eine weitere Differenzierungsmöglichkeit der Gc-Frequenzangaben. Tabelle IX gibt eine Übersicht darüber.

3.3.3.2 Gm- und InV-Bestimmungen

Von 200 Paraproteinseren konnten die Faktoren Gm(1) und Gm(2) bestimmt werden. Davon gehören 123 Paraproteinseren dem Typ Gamma-G an, 44 Seren Gamma-A und 33 Gamma-M. Die Gm¹-Frequenz liegt bei Gamma-A-Seren mit 45,5% niedriger als bei Gamma-G-Seren mit 49% und bei Gamma-M-Seren mit 48%. Bei Aufteilung der Paraproteintypen in Kappa und Lambda liegt die Gm¹-Frequenz bei Gamma-G-K und bei Gamma-A-K niedriger als bei Gamma-G-L und Gamma-A-L, bei Gamma-M-K ist sie höher als bei Gamma-M-L. Eine Übersicht über die Gm-Frequenzverteilung bei den einzelnen Paraproteinklassen und Untergruppen bringt Tabelle X. Es werden ausserdem die zur Frequenzerrechnung notwendigen Gm-Phänotypen angegeben.

Das Auftreten der beiden Gm-Faktoren ist geschlechtsunabhängig.

Tabelle VIII

Gc-BESTIMMUNGEN (EIGENE FÄLLE)

Parapro- teintyp	Gc- Typ	n	rel. %	männlich		weiblich		Geschl.unbek.	
				n	rel.%	n	rel.%	n	rel.%
IgG	Gc(1-1)	62	54,5	23	49	30	59	9	56
	Gc(2-1)	40	35	18	38,5	16	31,5	6	37,5
	Gc(2-2)	12	10,5	6	12,5	5	9,5	1	6,5
	Summe	114	100	47	100	51	100	16	100
IgA	Gc(1-1)	28	61	10	55,5	14	66,5	4	57
	Gc(2-1)	13	28	8	44,5	4	19	1	14,5
	Gc(2-2)	5	11	0	0	3	14,5	2	28,5
	Summe	46	100	18	100	21	100	7	100
IgM	Gc(1-1)	21	56,5	11	55	8	57	2	66,5
	Gc(2-1)	13	35	8	40	4	28,5	1	33,5
	Gc(2-2)	3	8,5	1	5	2	14,5	0	0
	Summe	37	100	20	100	14	100	3	100

Die Bestimmung des InV(1)-Faktors wurde wie die Gm-Bestimmungen mit derselben Methode, unter gleichen Bedingungen an denselben Seren durchgeführt. Die InV-Frequenz beträgt bei Gamma-G-Seren 14,5%, bei Gamma-A 13,5%, bei Gamma-M 15%. Bei Gamma-A-K liegt die InV-Frequenz höher als bei Gamma-A-L, bei Gamma-M-L höher als bei Gamma-M-k. Eine genaue Übersicht bringt Tabelle XI. Das Auftreten des InV(1)-Faktors ist geschlechtsunabhängig.

Tabelle IX

Gc-BESTIMMUNGEN (EIGENE FÄLLE)

Parapro- teintyp	n	Gc(1-1)		Gc(2-1)		Gc(2-2)		Gc ¹	Gc ²
		n	rel. %	n	rel. %	n	rel. %	%	%
Ig-G k	73	39	53,5	27	37	7	9,5	0,720	0.280
Ig-G L	41	23	56	13	32	5	12	0.720	0.280
Summe	114	62	54,5	40	35	12	10,5	0.720	0.280
Ig-A k	22	13	59	7	31,5	2	9,5	0.7475	0.2525
Ig-A L	24	15	62,5	6	25	3	12,5	0,750	0,250
Summe	46	28	61	13	28	5	11	0.750	0.250
Ig-M k	28	16	57	9	32	3	11	0.730	0.270
Ig-M L	9	5	55,5	4	44,5	0	0	0.7775	0.2225
Summe	37	21	56,5	13	35	3	8,5	0,740	0.260
Gesamt- Summe	197	111	56,5	66	33,5	20	10	0.7325	0.2675

Leichtket- tentyp	n	Gc(1-1)		Gc(2-1)		Gc(2-2)		Gc ¹	Gc ²
		n	rel. %	n	rel. %	n	rel. %	%	%
Kappa (von IgG, IgA, IgM)	123	68	55,5	43	35	12	9,5	0.730	0.270
Lambda (von IgG, IgA, IgM)	74	43	58	23	31	8	11	0.735	0.265

Tabelle X

Gm-BESTIMMUNGEN (EIGENE FÄLLE)

Paraproteintyp	n	Gm(1-2-) n rel. %		Gm(1+2-) n rel. %		Gm(1+2+) n rel. %		Gm ¹ %	Gm ² %
IgG k	78	41	52,5	25	32	12	15,5	47,5	15,5
IgG L	45	22	49	13	29	10	22	51	22
Summe	123	63	51	38	31	22	18	49	18
IgA k	21	12	57	6	28,5	3	14,5	43	14,5
IgA L	23	12	52	6	26	5	22	48	22
Summe	44	24	54	12	27,5	8	18	45,5	18
IgM k	26	13	50	8	31	5	19	50	19
IgM L	7	4	57	2	28,5	1	14,5	43	14,5
Summe	33	17	51,5	10	30	6	18	48	18
Gesamt-Summe	200	104	52	60	30	36	18	48	18

Leichtket- tentyp	n	Gm(1-2-) n rel. %		Gm(1+2-) n rel. %		Gm(1+2+) n rel. %		Gm ¹ %	Gm ² %
Kappa (von IgG, IgA, IgM)	125	66	53	39	31	20	16	47	16
Lambda (von IgG, IgA, IgM)	75	38	51	21	28	16	21	49	21

Tabelle XI

InV-BESTIMMUNGEN (EIGENE FÄLLE)

Paraproteintyp	n	InV(n)	InV rel.%
IgG K	78	11	14
IgG L	45	7	15,5
Summe	123	18	14,5
IgA K	21	4	19
IgA L	23	2	8,5
Summe	44	6	13,5
IgM K	26	3	11,5
IgM L	7	2	28,5
Summe	33	5	15
Gesamtsumme	200	29	14,5

Leichtketten- typ	n	InV(n)	InV rel.%
Kappa (von IgG, IgA, IgM)	125	18	14,5
Lambda (von IgG, IgA, IgM)	75	11	14,5

InV-BESTIMMUNGEN (FREMDUNTERSUCHUNGEN)

Paraprotein- typ (Ropartz)	n	InV(n)	InV rel.%
Frankreich (180)			
Myélomes	57	14	24,56
Waldenström	27	6	21,05
Normalseren	n	InV(n)	InV rel.%
Deutschland (222)	2000	293	14,65
Frankreich (180)	331	67	20,23

Tabelle XII

Gc-BESTIMMUNGEN

Vergleich von a) Fremduntersuchungen
b) Eigenuntersuchungen

a)

Normalseren	Gc(1-1)	Gc(2-1)	Gc(2-2)	Gc ¹	Gc ²
Autor n	n rel. %	n rel. %	n rel. %	%	%
(80)					
Schlesw. 400	50,0	41,0	9,0	0.705	0.295
Holst.					
(188)					
Berlin 854	52,34	39,81	7,85	0.7225	0.2775
(109)					
Deutsche 202	53	40,1	6,9	0.730	0.270
(220)					
Deutsche 769	53,06	40,31	6,63	0.732	0.268
(8)					
Süd-					
westd. 805	54,29	38,88	6,83	0.737	0.263
(104)					
Leipzig 736	56,11	37,77	6,12	0.750	0.250
(7)					
Bayern 208	57,21	32,69	10,10	0.736	0.264

Paraprotein-
typ (Kanzow) (109)

Ig-G	125	67	53,6	51	40,8	7	5,6	0.740	0.260
Ig-A	36	22	61,0	9	25	5	14	0.725	0.275
Ig-M	56	29	51,8	24	42,8	3	5,4	0.732	0.268
Summe	217	118	54,4	84	38,7	15	6,9	0.7375	0.2625

Paraproteinseren
(eigene Fälle)

Ig-G	114	62	54,5	40	35	12	10,5	0.720	0.280
Ig-A	46	28	61	13	28	5	11	0.750	0.250
Ig-M	37	21	56,5	13	35	3	8,5	0.740	0.260
Summe	197	111	56,5	66	33,5	20	10	0.7325	0.2675

Tabelle XIII

Gm-BESTIMMUNGEN

Vergleich von a) Fremduntersuchungen
b) Eigenuntersuchungen

a)

Normalseren	n	Gm(1-2-)		Gm(1+2-)		Gm(1+2+)		Gm ¹	Gm ²
Autor		n	rel. %	n	rel. %	n	rel. %	%	%
Frankreich (180) 1451		693	47,76	509	35,08	279	17,16	52,24	17,16
Frankreich (6) 705		347	49,22	241	34,18	117	16,60	50,78	16,60
Deutschland (222) 2000			51,35		31,45		17,20	48,65	17,20

Paraprotein-
typ (Ropartz)

Frankreich
(180)

Myélomes 55	23	41,82	24	43,63	8	14,55	58,18	14,55
Walden- ström 28	15	53,57	10	36,71	3	10,71	47,42	10,71
Myél.+ Wald. 83	38	46	34	41	11	13	54	13

Paraprotein-
typ (Audran)

Frankreich
(6)

Myélomes 79	44	55,70	25	31,64	10	12,66	44,30	12,66
-------------	----	-------	----	-------	----	-------	-------	-------

b)

Paraproteinseren
(eigene Fälle)

Deutschland

IgG 123	63	51	38	31	22	18	49	18
IgA 44	24	54	12	27,5	8	18	45,5	18
IgM 33	17	51,5	10	30	6	18	48	18
Summe 200	104	52	60	30	36	18	48	18

3.4 DISKUSSION

Es sind heute eine Reihe von Krankheiten bekannt, bei denen eine statistische Beziehung zum ABO-Blutgruppensystem oder zu Serumgruppensystemen besteht (221). So wird von Patienten mit Magen-Carcinom oder mit perniziöser Anämie die Blutgruppe A bevorzugt, bei Patienten mit Ulcus duodeni oder Ulcus ventriculi findet man häufiger die Blutgruppe Null oder B (173).

Von 47 untersuchten Paraproteinseren (eigene Fälle) gehörten 24 zu Blutgruppe Null, 19 zu A, 2 zu B und 2 zu AB. 42 waren Rh positiv, 5 rh negativ. Diese Ergebnisse entsprechen den Relativprozenten von:

Serum- typ	n	Blutgruppenfaktoren:					
		rel. %: 0	A	B	AB	Rh	rh
Paraprotein- seren (eigene Fälle)	47	51	40,5	4,25	4,25	89,5	10,5
Normalseren (17)	-	40	40	15	5	25	15

Während die Blutgruppe Null häufiger vertreten zu sein scheint, als es den Normalwerten entspricht, zeigt die Blutgruppe B eine wesentlich geringere Häufigkeit, als normalerweise üblich. Eine genaue Beurteilung über das unterschiedliche Verhalten der Blutgruppenfrequenzen bei Paraproteinseren, besonders auch innerhalb der einzelnen Paraproteintypen, kann nur bei einer größeren Anzahl untersuchter Seren festgestellt werden.

Patienten mit einer Leukämie weisen erheblich häufiger den Typ Hp(1-1) auf (Genfrequenz Hp^1 0.518) als gesunde Vergleichspersonen (Genfrequenz Hp^1 0.392). Nach Peacock (195b) haben Menschen mit dem Typ Hp(1-1) eine viermal größere Chance, an Leukämie zu erkranken, als Kontrollpersonen des Types Hp(2-2). Bei Kuru-Patienten ist die Hp^2 -Frequenz mit 0.61 signifikant zum Normalwert von 0.36

erhöht (42). Bei Patienten mit Corpus- und Collum-Carcinom ist der Typ Gc(1-1) gegenüber dem Typ Gc(2-1) und Gc(2-2) vermehrt (221). Patienten mit lymphatischer Leukämie besitzen den Faktor Gm(1) seltener als die Durchschnittsbevölkerung, Patienten mit Magengeschwüren häufiger (221). Psoriasispatienten gehören wesentlich häufiger dem Typ Gm(2) und Hp(1-1) an (221, 196), seltener dem Typ Gc(1-1) (221), als normale Vergleichspersonen. Patienten mit Herzinfarkt, malignen Tumoren oder Diabetes zeigen ein Überwiegen von Lp(a) positiven Personen (221).

Nur wenige Untersuchungen liegen bisher über die Beziehungen zwischen Paraproteinen und Serumgruppensystemen vor. Das Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob bei paraproteinhämischen Erkrankungen eine Bevorzugung für eine bestimmte genetisch determinierte Komponente besteht. Außerdem sollte die Frage beantwortet werden, ob die Frequenzen der Serumgruppenderminanten bei den einzelnen Paraproteinklassen IgG, IgA, IgM und Paraproteinuntergruppen K und L untereinander oder im Vergleich zur Norm differieren.

Die in dieser Arbeit untersuchten 243 Paraproteinseren wurden alle in der Elektrophorese durch homogene Sonderfraktionen und in der Immunelektrophorese durch pathologische Deformierung der spezifischen Präzipitationslinie gesichert. Von den 243 Paraproteinseren gehören 144 dem Gamma-G-Typ, 54 dem Gamma-A und 45 dem Gamma-M-Typ an. Diese Auswahl entspricht in etwa der normalen prozentualen Häufigkeit der einzelnen Paraprotein-Klassen (184).

Die Gc-Typen konnten in 197 Fällen eindeutig gesichert werden. Bei den übrigen 46 untersuchten Paraproteinseren konnten die Gc-Typen entweder gar nicht oder nur unsicher bestimmt werden. Sie sind aus diesem Grunde nicht in die Gesamtbewertung mit aufgenommen worden. Bei 8 Paraproteinseren war in der Immunelektrophorese weder ein Gc- noch ein Alpha-2-Makroglobulin-Präzipitat zu erkennen,

bei 7 Seren fehlte das Gc-Präzipitat. Die restlichen 31 atypischen Präzipitate zeigten folgende Veränderungen (Abbildung 11):

1) Veränderungen am Alpha-2-Makroglobulinbogen

Dieser Präzipitatbogen endete häufig nicht wie üblicherweise am Startloch, sondern lief darüber hinaus kathodenwärts. In anderen Fällen konnte neben dem Makroglobulinbogen ein zweites Präzipitat beobachtet werden.

2) Veränderungen am Gc-Bogen

In manchen Fällen war die Gc-Komponente in der Immunelektrophorese so schnell gewandert, daß ihr Präzipitatbogen im Albuminbereich lag. Zusätzlich zeigten einige Präparate schwächere Präzipitatbildungen als üblich, die sowohl anodenwärts wie kathodenwärts verlängert und undeutlich waren. Wiederum andere Fälle zeigten ein Präzipitat, das fast in einer Geraden entlang der Antiserumrinne bis in den Albuminbereich hineinragte.

Alle diese von uns gefundenen Veränderungen der Gc- und Alpha-2-Makroglobulinbögen hinsichtlich der Laufgeschwindigkeit, Präzipitationsstärke und Bogenform sind auch von anderen Autoren angegeben und teilweise begründet worden: Helfer u.a. (89) beobachteten bei 1-2 Tage alten Blutproben Gc-Bögen, deren Radius vergrößert war und die anodenwärts wie kathodenwärts verschwommen dargestellt wurden. Ebenso wurde von ihnen ein unscharfes Präzipitations-Band zwischen Start und Albuminbereich beschrieben. Je älter das Blut ist, umso schwächer wird das Präzipitat (89), je stärker die Proteolyse, desto schneller wandert die Gc-Komponente in der Immunelektrophorese (89).

Nicht nur Veränderungen der Gc-Präzipitate selbst, sondern auch Veränderungen der Alpha-2-Makroglobulinpräzipitate können zu Fehlbestimmungen der Gc-Typen führen, denn bei Veränderung des Alpha-2-Makroglobulinbogens ist die Be-

ziehung zwischen Makroglobulin- und Gc-Bogen nicht mehr klar zu erkennen.

Das Alpha-2-Makroglobulin wird durch zelleigene Fermente (Erythrozytenfermente, Leukozytenfermente) wesentlich stärker in seiner Position und seiner Konturenschärfe verändert als durch zugesetzte Fermente (92).

Forster u.a. (61) fanden bei Vollblutproben, die wenige Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurden, ein Zusatzpräzipitat, das sich um das Startloch ausbildet. Auch in den eigenen Untersuchungen wurden solche Zusatzpräzipitate gefunden.

Das Studium aller in der Literatur erwähnten Veränderungen der Gc-Varianten ergab (92, 89, 61, 204, 70, 60), daß diese Fehlerquellen weniger in der langjährigen Aufbewahrung der Seren in Tiefkühltruhen, als vielmehr in der kurzen Zeit von Blutentnahme bis zum Zentrifugieren und Einfrieren entstehen.

Infolge Änderung der Präzipitate und unterschiedlicher Wanderungsgeschwindigkeit der Bezugsbögen drohen Fehldiagnosen, besonders bei der Differenzierung von Gc(1-1)- und Gc(2-1)-Bögen. Die Schwäche der Präzipitate kann in manchen Fällen eine Warnung sein (61).

Um zu einem sicheren Ergebnis zu kommen, ist bei den eigenen Untersuchungen in der Immunelektrophorese für jedes einzelne Paraproteinserum ein frisches Gc-Kontrolltypenserum mitgelaufen. Die Lage der Gc-Bezugsbögen zum Startloch und die Beziehung von Gc-zu Alpha-2-Makroglobulinbögen wurde auf das genaueste beachtet und alle fraglichen Fälle im Gesamtergebnis nicht bewertet.

Die 197 bestimmten Gc-Typen bei paraproteinämischen Seren teilen sich folgendermaßen auf: Gc(1-1) besitzt einen prozentualen Anteil von 56,5%, Gc(2-1) von 33,5% und Gc(2-2) von 10%.

Aus Tabelle XII geht hervor, daß die Gc(1-1)-Häufigkeit im Norden Deutschlands mit einer Gc(1-1)-Frequenz von 50% in Schleswig-Holstein relativ niedrig liegt (80), während sie, je weiter man nach Süden kommt, immer mehr ansteigt. In Berlin beträgt sie 52,34% (188), in Südwestdeutschland 54,29% und in Bayern dann 57,21%. Unser Kollektiv von 243 Paraproteinseren aus München und Umgebung ist also nur mit den Normalseren aus Bayern zu vergleichen, da jedes nördlicher gelegenes Bundesland veränderte Gc-Frequenzangaben liefert. Die prozentuale Verteilung der Gc-Komponente bei den von uns untersuchten Paraproteinämien stimmt überein mit der normalen Gc-Frequenz in Bayern:

Normalseren	n	Gc(1-1)%	Gc(2-1)%	Gc(2-2)%
(8)				
Südwestd.	805	54,29	38,88	6,83
(7)				
Bayern	208	57,21	32,69	10,10
Paraproteinämien (eigene Fälle)	197	56,5	33,5	10

Bei den von Kanzow (109) untersuchten Paraproteinseren aus Köln und Umgebung ergibt sich im Vergleich zum entsprechenden Normalkollektiv auch keine Differenz in der Gc-Verteilung:

Normalseren	n	Gc(1-1)%	Gc(2-1)%	Gc(2-2)%
(109)				
Deutsche	202	53	40,1	6,9
(8)				
Südwestd.	805	54,29	38,88	6,83
Paraproteinseren (Kanzow) (109)	217	54,4	38,7	6,9

Wie bei der Gesamtzahl der Paraproteinseren differieren die Gc-Frequenzen bei den einzelnen Paraproteinklassen IgG, IgA, IgM und Paraproteinuntergruppen K und L untereinander und im Vergleich zur Norm nur gering: Kanzow stellte beim Paraproteintyp Gamma-A eine erhöhte Gc(1-1)-Frequenz (61%) im Vergleich zur Norm fest (Tabelle XII). Die Differenz ist bei der geringen Anzahl der untersuchten Seren ($n = 36$) nicht signifikant. Auch bei den eigenen Untersuchungen fällt eine Erhöhung der Gc(1-1)-Frequenz auf 61% bei Gamma-A-Paraproteinen auf (Tabelle XII). Diese Differenz ist geringer zu bewerten als diejenige von Kanzow, da unsere Untersuchungen mit der bayerischen Gc(1-1) Normalhäufigkeit von 57,21% verglichen werden, diejenigen von Kanzow mit einer Gc(1-1)-Frequenz von 53%.

In Tabelle IX werden die drei Gc-Frequenzen für jede Paraproteinuntergruppe einzeln angegeben. Auch bei diesen Frequenzangaben sind keine signifikanten Unterschiede zu den Frequenzen von Normalseren zu beobachten. Aus Tabelle IX geht außerdem hervor, daß die Verteilung der einzelnen Gc-Typen bezüglich der Kappa- und Lambda-Ketten für IgG 2:1, für IgA 1:1 und für IgM 3:1 beträgt. Das entspricht der Normalverteilung der K- und L-Ketten im menschlichen Serum. Die Gc-Faktoren sind also in ihrem Auftreten unabhängig von K- und L-Ketten.

Es besteht bei den untersuchten Gc-Typen keine Bevorzugung für ein bestimmtes Geschlecht. In der Literatur sind bisher keine Angaben über die Geschlechtsabhängigkeit der Gc-Typen bei Paraproteinämien gemacht worden.

Von dem oben angegebenen Untersuchungsgut wurden in 200 Fällen die Gm- und InV-Faktoren eindeutig bestimmt. Bei den restlichen 43 Seren konnte die Häufigkeit der Gm- und InV-Faktoren nicht festgestellt werden. Davon war bei 18 Seren für eine Kontrolluntersuchung nicht genügend Serum vorhanden. Der Agglutinationstest war bei 12 Probandenseren positiv und deckte damit die Anwesenheit von un-

spezifischen Antikörpern auf. Die unspezifischen Antikörper verhindern durch ihre Agglutination jegliche Gm- und InV-Bestimmung (Abbildung 10). 13 Seren waren älter als vier Jahre. Diese Seren waren z.T. ausgeflockt und erschwerten die Beurteilung von Agglutination und Inhibition beträchtlich. Während solche ausgeflockten Seren meist noch Gc-Präzipitate bildeten, war eine Bestimmung der Gm- und InV-Faktoren nicht mit Sicherheit möglich. Alle übrigen Fehlerquellen von seiten der Reaktionsteilnehmer her wurden durch Prüfung von deren Funktionsfähigkeit in positive und negative Kontrollen ausgeschlossen (Abbildung 10).

Bei den in 200 Paraproteinseren bestimmten Faktoren Gm(1), Gm(2) und InV(1) wurde folgende Verteilung ermittelt: Die Gm¹-Frequenz beträgt 48%, die Gm²-Frequenz 18% und die InV(1)-Frequenz 14,5%.

Bei der Gm¹-Häufigkeit besteht ebenso wie bei der Gc(1-1)-Häufigkeit eine Schwankungsbreite innerhalb Deutschlands. Die Gm¹-Frequenz weist aber im Gegensatz zur Gc(1-1)-Häufigkeit ein "Nord-Süd-Gefälle" innerhalb Deutschlands bzw. innerhalb Europas auf (179, 1, 68, 167, 127, 79, 81, 175, 158, 222, 171, 203, 24, 43, 199, 201, 220). Während die Gm¹-Frequenz in Norwegen, Dänemark und Schweden zwischen 55% und 60% beträgt (127, 79, 81), finden sich in Deutschland Frequenzen von 48,6 bis 50% (68, 222), in Frankreich 48 bis 51,7% (180, 167, 6) und in Jugoslawien und Italien 37,3 bis 38,7% (179,1). Die Schwankungsbreite der Gm¹-Frequenz innerhalb Deutschlands ist nur gering und bedarf deshalb keiner besonderen Beachtung. Unser Kollektiv von 243 Paraproteinseren wurde mit einem Normalkollektiv von 2000 gesunden Blutspendern (Wiebecke u.a. (222), Universitätsklinik Würzburg) verglichen:

Serumtyp	n	Gm ¹ (%)	Gm ² (%)	InV ¹ (%)
Normalserum Deutschland (222)	2000	48,65	17,20	14,65
Paraproteinseren (eigene Fälle)	200	48	18	14,5

Es zeigte sich keine signifikante Differenz der Gm¹, Gm² und InV¹-Frequenzen beider Kollektive. Bei der Aufteilung der Seren in Paraproteintypen fällt eine relativ niedrige Gm¹-Frequenz (45,5%) beim Gamma-A-Typ auf, trennt man weiter in Kappa und Lambda auf, so hat Gamma-A-k nur eine Gm¹-Frequenz von 43% (Tabelle XIII und Tabelle X). Aber auch dieser Prozentsatz zeigt bei n=21 keine signifikante Differenz im Vergleich zur Norm. Die Gm-Häufigkeit bei Kappa- und Lambdaketten unterscheidet sich nur geringfügig. Mit Ausnahme von Gamma-M scheinen die Gm¹- und Gm²-Frequenzen bei Kappa-Ketten niedriger zu liegen als bei Lambda-Ketten, die Differenz ist jedoch nicht signifikant. Bei Gamma-A-k ist die InV¹-Frequenz höher als bei Gamma-A-L, bei Gamma-M-L höher als bei Gamma-M-k. Aus Tabelle XI geht hervor, daß diese Frequenzdifferenz bei einer Anzahl von n=7 bis n=26 nicht signifikant sind.

Neben dem eigenen Paraprotein-Kollektiv sind bisher nur zwei weitere Paraprotein-Kollektive (180, 6) auf Gm-Faktoren und eines davon auch auf InV-Faktoren untersucht worden (Tabelle XIII und XI). Das Einzugsgebiet ist in beiden Fällen Paris und Umgebung. Die zugehörigen Normalkollektive differieren in ihrer Gm¹-Frequenz um 2,5 %. Der normale InV-Prozentsatz beträgt in Frankreich 20,23%. Die InV-Bestimmung von Ropartz (180) an Paraproteinseren differieren nur gering von den Normalwerten (siehe Tabelle XI).

Während Ropartz u.a. (180) bei 55 "Myélomes-Seren" eine Gm¹-Frequenz von 58,18% ermitteln, finden Audran u.a. (6) bei 79 "Myélomes-Seren" für Gm¹ = 44,3% (Tabelle XIII).

In der Übersichtsarbeit von Wendt u.a. (221) werden unter anderem die beiden paraproteinämischen Kollektive von Ropartz und Audran zusammengefaßt und den gesunden Kollektiven derselben Autoren gegenübergestellt. Beim Vergleich zwischen zwei Phänotypen von Kranken und gesunden Kontrollpersonen ergab sich für den Woolfschen Quotienten X und den zugehörigen X^2 -Wert folgende Werte:

Autor	Patient (n)	Kontroll- person(n)	Phänotyp- vergleich	X	X^2
Ropartz (180)	55	1451			
Audran (6)	79	705			
Summe	134	2156	Gm(1):Gm(-1)	0.9532	0.070
	134	2156	Gm(2):Gm(-2)	0.7692	1.008

Weder bei den Befunden für Gm(1) noch für Gm(2) findet sich eine signifikante Differenz zum Normalwert.

Stellt man unsere Myéлом-Fälle (IgG und IgA) den entsprechenden Normalwerten gegenüber, so ist auch hier die Differenz der Gm(1)-, Gm(2)- und InV(1)-Frequenz nicht signifikant.

Bei den eigenen Paraproteinämie-Fällen konnte für die untersuchten Gm- und InV-Faktoren keine Bevorzugung für ein bestimmtes Geschlecht festgestellt werden. In der Literatur sind darüber bisher keine Angaben gemacht worden.

Bei der Betrachtung der hier vorgelegten Befunde und der wenigen in der Literatur vorkommenden Arbeiten desselben Themas kann festgestellt werden, daß die Verteilung der einzelnen Gc-, Gm- und InV-Faktoren bei Paraproteinämien und Normalseren keine signifikanten Unterschiede aufweist. Wie bei der Gesamtzahl der Paraproteinämie-Seren differieren die einzelnen Frequenzen der Serumgruppenderminanten bei den einzelnen Paraproteinklassen IgG, IgA, IgM und Paraproteinuntergruppen K und L weder untereinander noch im Vergleich zur Norm. Bei den paraproteinämischen Erkrankungen (Plasmozytom, M.Waldenström) besteht also kei-

ne Bevorzugung für eine bestimmte genetisch determinierte Komponente.

Die unterschiedliche Gc-Typenverteilung bei einigen Krankheiten und die den Normalwerten entsprechenden Gc-Frequenzen bei Paraproteinämien müssen heute noch als empirisch hingenommen werden. Das Wissen um die Struktur dieses Plasmaproteins und seiner genetischen Kontrolle ist bisher noch zu gering. (Siehe unter 3.2.8.6)

Für die Betrachtung der Gm-Faktorverteilung stehen uns schon mehr Grundkenntnisse zur Verfügung. Es ist bekannt, daß alle Gm-Faktoren nur auf IgG-Molekülen und hier wiederum nur auf der H-Kette zu finden sind. Jede H-Kettenuntergruppe ist Träger einer bestimmten Auswahl von Gm-Faktoren. Die von uns bestimmten Faktoren Gm(1) und Gm(2) liegen beide auf Gamma-G-1. Da die normalen IgG bei Gamma-G-Paraproteinämien verschwindend gering sind, müssen die von uns bestimmten Gm(1)- und Gm(2)-Faktoren auf dem Gamma-G-Paraprotein liegen. Daraus kann geschlossen werden, daß das Gamma-G-Paraprotein zumindest hinsichtlich seiner Gm-Eigenschaften dem normalen IgG entspricht.

Bei Paraproteinseren des Types Gamma-A und Gamma-M war von vornherein eine Normalverteilung der Gm-Faktoren zu erwarten, da in beiden Fällen im Serum üblicherweise eine Konzentration des normalen IgG nicht unter 200 mg% gefunden wird.

Auf Grund des eingehenden Studiums der Häufigkeitsverteilung der normalen Ig und der Paraproteine, auf Grund ihrer Klassen- und Typenzugehörigkeit sowie ihrer elektrophoretischen Mobilität und der Verteilung der Gm-Faktoren muß angenommen werden, daß die Häufigkeit der Mutation von Ig-bildenden Zellen ihrer Normalverteilung entspricht.

Die zu Beginn der Diskussion aufgeführten Beispiele über Beziehungen zwischen genetischen Variationen der Plasmaproteine und bestimmten Krankheiten sind ebenso wie unse-

re Ergebnisse zunächst aus rein empirischen Untersuchungen hervorgegangen. Sie haben für die Klinik große Bedeutung hinsichtlich der Diagnostik und der Präventivmedizin bekommen.

Es erscheint notwendig, sowohl die Kenntnis über statistisch gesicherte Beziehungen zwischen genetisch determinierten Serumgruppensystemen und bestimmten Krankheiten zu erweitern als auch das Studium der genetischen Kontrolle der Synthese einzelner Plasmaproteine fortzusetzen. Mit zunehmendem Wissen auf beiden Arbeitsgebieten wird auch deren Bedeutung für die Kenntnis klinischer Krankheitsbilder immer wichtiger werden.

3.5 ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Einführung in die Physiologie und Pathophysiologie menschlicher Serumproteine wurde die Struktur der Immunglobuline und deren genetische Kontrolle erläutert.

Die Serumgruppensysteme Gc, Gm und InV wurden ausführlich dargestellt, besonders berücksichtigt wurden der Vererbungsmodus und die normale prozentuale Häufigkeit der Gruppendedeterminanten in einzelnen Populationen.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurden mit Hilfe der Immunelektrophorese und des Hämagglutinationshemmungstestes Gc-, Gm- und InV-Faktoren bestimmt. Mögliche Fehlerquellen der immunologischen Bestimmungsmethoden, die zu Fehldiagnosen in der Bestimmung der genetisch determinierten Faktoren führen können, wurden diskutiert.

Die bei 243 Paraproteinseren ermittelte Frequenzverteilung der Gc, Gm- und InV-Faktoren wurde mit den jeweiligen Normalwerten verglichen. Im Gegensatz zu verschiede-

nen Krankheiten, bei denen eine statistische Beziehung zum ABO-Blutgruppensystem oder zu Serumgruppensystemen nachgewiesen wurde, konnte eine solche Beziehung bei Patienten mit einer Paraproteinämie für die Serumgruppensysteme Go, Gm und InV nicht festgestellt werden. Wie bei der Gesamtzahl der Paraproteinseren differieren die Frequenzen der Serumgruppenderminanten bei den einzelnen Paraproteinklassen IgG, IgA, IgM und Paraproteinuntergruppen K und L weder untereinander noch im Bereich zur Norm.

Bei keinem der untersuchten Serumgruppenkomponenten wurde eine Bevorzugung für ein bestimmtes Geschlecht nachgewiesen.

Ob eine Beziehung zwischen Paraproteinämien und dem Blutgruppensystem ABO besteht, kann erst bei einer größeren Anzahl als der von uns untersuchten 47 Seren festgestellt werden.

4. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Adinolfi, M., J.Bianco, C.Giles, B.Latte, E.Silvestroni, M.Siniscalco
Dati sulla genetica dei gruppi gammaglobulinici con particolare riguardo alla loro distribuzione in alcune popolazioni italiane.
R.C.Accad.naz.Lincei 26,818 (1959)
2. Allison, A.C.
Genetic control of human haptoglobin synthesis
Nature (Lond.) 183, 1312 (1959)
3. Apella, E., D.Ein
Two types of lambda polypeptide chains in human immunoglobulins based on a aminoacid substitution at position 190.
Proc.nat.Acad.Sc.57,1449 (1967)
4. Apitz, K.
Die Paraproteinosen
Virchows Arch.path.Anat.306,631(1940)
5. Askonas, B., A.R.Williamson
Biosynthesis and Assembly of Immunglobulin G
Cold Spring Harbor Sympos.Quant.Biol.32,223 (1967)
6. Audran, R., J.M.Fine, J.Moullec, C.Matte
Serological estimation of hypogammaglobulinemia
Rev.franc.clin.et biol.VI,703 (1961)
7. Baitsch, H., W.Jemsen
Zur Populationsgenetik des Gc-Systems: Allelenhäufigkeit in einer Stichprobe bayerischer Blutspender
Anthrop.Anz.25,185 (1962)
8. Baitsch, H., H.Ritter
Untersuchungen zur Genetik der Serumproteine: Der Gc-Faktor nach Hirschfeld und seine Allelenhäufigkeit in Südwestdeutschland
Blut IX, 278 (1963)
9. Ballieux, R.E., G.M.Bernier, K.Taminago, F.W.Putnam
Gamma globulin antigenic types defined by heavy-chain determinants
Science 145,168 (1964)
10. Barandum, S., H.Cottier, A.Hässig, G.Riva
Das Antikörpermangelsyndrom
Benno Schwabe und Co. Basel/Stuttgart (1959)
11. Basset, W., St.Tanenbaum, K.Dryzansky, S.Beier, E.Kabat
Studies of human antibodies
J.exp.Med.122,251 (1965)
12. Bearn, A.G., H.G.Kunkel
Wilson's Disease
Erg.inn.Med.Kinderheilk.NF 7,147 (1956)

13. Begemann, H., H.G.Harwerth
Praktische Hämatologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1969)
14. Behring
Arbeitsanweisung zur Bestimmung der Gc-Gruppen
in der Immunelektrophorese
Behring-Werke AG Marburg/Lahn
15. Behring
Arbeitsanweisung zur Bestimmung der Gm- und InV-
Gruppen
Behring Werke AG Marburg/Lahn
16. Bennhold, H., H.Peters, E.Roth
Über einen Fall kompletter Analbuminämie ohne wesent-
liche klinische Krankheitszeichen
Verh.deutsch.Ges.inn.Med.60,630 (1954)
17. Berg, St.P.
Gerichtliche Medizin
Verlag von Rudolph Müller und Steinicke, München
(1966)
18. Biozzi, G., R.A.Binaghi, C.Stiffel, D.Mouton
Produktion of different classes of immunoglobulins by
individual cells in guinea-pig.
Immunology 16,349 (1969)
19. Blumberg, B.S.
Biochemical Polymorphismus in Animals Haptoglobins
and Transferrins
Proc.Soc.Experm.Biol.Med.104,1,25 (1960)
20. Boscamp
Bedienungsanleitung für Immuno-Elektrophoresen
Boscamp, Gerätebau KG 5304 Hersel, Josef-Klein-Str.14
21. Brambell, F.W.R.
The transmission of immunity from mother to young
and the catabolism of immunoglobulins
Lancet ii:1087 (1966)
22. Brandtzaeg, B., H.Fudenberg, J.Mohr
The Gm(r) serum group
Acta genet.11,170 (1961)
23. Brenner, S., C.Milstein
Origin of antibody variation
Nature 211,242 (1966)
24. Brocteur, J.
Les groupes des gamma-globulines chez l'homme
Editions ARSCIA S.A.Bruxelles (1962)
25. Bruton, O.C.
Agammaglobulinemia
Pediatrics 9,722 (1952)

26. Büttler, R., A.Hässig, M.Hess, S.Rosin
Über die Verwendung der Gamma-Globulin-Gruppen
Gm(a), Gm(b) und Gm(x)
Schw.Med.Wschr.35,1065 (1962)
27. Büttler, R., W.Greuter, A.Hässig
Über die Verwendung der Gc-Gruppen von Hirschfeld
zur Klärung strittiger Abstammungsfragen
Schw.Med.Wschr.93,938 (1963)
28. Büttler, R.
Isoantigenicity of Human Plasma Proteins
S.Karger Verlag New York/Basel (1969)
29. Bundschuh, G., Z.Marek, G.Geserick
Untersuchungen über die Anwendbarkeit der
menschlichen Gc-Komponenten in der forensischen
Serologie
Ärztl.Lab.10,181 (1964)
30. Burtin, P., L.Hartmann, R.Fanvert, P.Grabar
Études sur les protéines du myélome. Étude critique
des techniques d'identification de la protéine de
Bence-Jones et de valeur diagnostique.
Rev.franc.Etud.clin.biol.1,17 (1956)
31. Chakravartti, M.R.
A statistical appraisal on the relationship between
non-ABO blood group systems and diseases.
Humangenetik 5,1 (1967)
32. Cleve, H., A.G.Bearn
The group specific component of serum; genetic and
chemical considerations
Progr.med.Gen.2,64 (1962)
33. Cleve, H., R.L.Kirk, W.C.Parker, A.G.Bearn, L.E.Schacht,
H.Kleinman, W.R.Horsfall
Two genetic variants of the group specific component
of human serum: Gc Chippewa and Gc Aborigine
Amer.J.Hum.Genet.15,368 (1963)
34. Cleve, H., J.H.Prunier, A.G.Bearn
Isolation and partial characterization of the two
principal inherited group spezific components of
human serum
J.Exp.Med.118,711 (1963)
35. Cleve, H.
Die gruppenspezifischen Komponenten des menschlichen
Serums
Theoretische und Klinische Medizin in Einzeldarstel-
lungen, Dr.Alfred Hüthig Verlag Heidelberg (1965)
36. Cohen, S., R.R.Porter
Structure and biological activity of immunoglobulins
Adv.Immunol.4,287 (1964)

37. Cohen, S., S.Gordon
Dissociation of K and L chains from reduced human
immunglobulins
Biochem.J.97,460 (1965)
38. Cohen, S., C.Milstein
Structure and biological properties of immunglobulins
Advances in Immunology 7,1 (1967)
39. Connell, G.E., O.Smithies
Human haptoglobins: Estimation and purification
Biochem.J. 72,115 (1959)
40. Costea, N., V.J.Yakulis, J.A.Libnoel, C.G.Pilz, P.Heller
Two myeloma globulins (IgG und IgA) in one subject and
one cell line
Am.J.med.42,630 (1967)
41. Crick, F.H.
Über den genetischen Code
Angewandte Chemie 75, Nr.10,425 (1963)
42. Curtain, C.C.
Serum proteins in Kuru
Aust.J.Sci.22,167 (1959)
43. Deicher, H., G.G.Wendt, U.Theile, G.Kirchberg
Familienuntersuchungen über die Gamma-globulingruppen
Gm(a), Gm(b) Gm(x) und Gm(r)
Acta genet.Basel 13,124 (1963)
44. Deicher, H.
Die klinische Bedeutung erblicher Variationen mensch-
licher Plasma-Proteine
Ärztl.Lab.13,Heft 7,280 (1967)
45. Deicher, H.
Die Antigenstruktur menschlicher Immunglobuline
Bibl.haemat.Nr.32,18 (1969) Karger Basel/New York
46. Deutsch, H.F., C.H.Kratochvil, A.E.Reif
Immunochemical relation of Bence-Jones proteins to
normal serum protein
J.Biol.Chem.216,103 (1955)
47. Dittmar,K., J.Kochma, D.Zucker-Franklin, L.R.Wassermann
Coexistence of polycythemia vera and biconal gammo-
pathy with two Bence-Jones proteins
Blood 31,81 (1968)
48. Dixon, F.J., H.G.Kunkel
Advances in Immunology
Academic Press New York/London Vol.7,1,35,39 (1967)
49. Dreyer, W.J., N.R.Gray, L.Hood
The genetic, molecular and cellular basis of antibody
formation: Some facts and a unifying hypothesis
Cold Spring Harbor Sympos.Quant.Biol.32,353 (1967)

50. Edelman, G.M., M.D.Poulik
Studies on structural units of the gamma-globulins
J.exp.Med.113,861 (1961)
51. Edelman, G.M., J.Galley
The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins
J.exp.Med.116,207 (1962)
52. Edelman, G.M., B.A.Cunningham, W.E.Gall, P.D.Gottlieb, U.Rutishauser, M.J.Waxdal
The covalent structure of an entire IgG immunoglobulin molecule
Proc.Natl.Acad.Sciences(Washington)63,78 (1969)
53. Fahey, J.L.
Two types of 6,6S gamma-globulins, B2A-globulins and 18S gamma1-macroglobulins in normal serum and gamma-mikroglobulins in normal urine
J.Immunol.91,438 (1963)
54. Fahey, J.L., A.Solomon
Two types of gamma-myeloma proteins, B2A-myeloma proteins, gamma1-macroglobulins and Bence-Jones proteins identified by two groups of common antigenic determinants.
J.Clin.Invest.42,811 (1963)
55. Fateh-Moghadam, A., J.Eisenburg, R.Lamerz
Alloalbuminämie
Klin.Wschr.47,976 (1969)
56. Feinstein, D., E.C.Franklin
Two subclasses of human A myeloma proteins differing in their heavy chains
Nature 212,1496 (1966)
57. Fleischman, J.B., R.H.Pain, R.R.Porter
Reduction of gamma-globulins
Arch.Biochem.Suppl.1,174 (1962)
58. Fleischman, J.B., R.R.Porter, E.M.Press
The arrangement of the peptide chains in gamma-globulin
Biochem.J.88,220 (1963)
59. Forbat, A., H.Lehmann, E.Silk
Prolonged apnoe following injection of succinyl-dicholine
Lancet 2,1067 (1953)
60. Forster, B., H.Joachim
Besonderheiten der Gc-Präzipitate im Kindesalter
Dtsch.Ztschr.für gerichtl.Med.63,6 (1968)
61. Forster, B., H.Joachim
Immunelektrophoretische Veränderungen lagernder Vollblut- und Serumproben und ihre Bedeutung für die Diagnostik der Gc-Typen
Dtsch.Ztschr.für gerichtl.Med.63,98(1968)

62. Franek, F.,
Dissociation of animal 7S gamma-globulin by cleavage
of disulfide bonds
Biochem.Biophysic.Research Commun.4,28(1961)
63. Frangione, B., E.C.Frangione, H.H.Fudenberg, M.E.Koshland
Structural studies of human gamma-G-myeloma-protein
of different antigenic subgroups and genetic sub-
groups and genetic specificities
J.Exp.Med.124,715 (1966)
64. Frangione, B., C.Milstein, E.C.Franklin
Chemical typing of immunoglobulins
Nature 221,149(1969)
65. Franklin, E.C., H.Fudenberg, M.Meltzer, D.R.Standworth
The structural basis for genetic variations of
normal human gamma-globulins
Proc.Nat.Acad.Sc.48,914 (1962)
66. Franklin, E.C.,
Structural studies of human 7S gamma-globulin
J.Exp.Med.120,691 (1964)
67. Fredrickson, D.S., P.H.Altrocchi, L.V.Avioli,
D.W.S.Goodman, H.C.Giblett, C.G.Hickman, O.Smithies
Serum transferrins
Nature 183,1589 (1959)
68. Fünfhausen, G.
Die Gm^A-Frequenz in Berlin mit Angaben über die
Häufigkeit geeigneter Anti-Rh-Seren
Blut VII,331 (1961)
69. Galatius-Jensen, F.
The haptoglobins. A genetical study
Dansk Videnskabs Forlag (1960)
70. Geldmacher von Mallnickrodt, M., H.Götz
Über eine Fehlermöglichkeit bei der Diagnostik der
Gc-Typen
ÄrztL.Lab.12,145 (1966)
71. Giblett, E.R., A.G.Steinberg
The inheritance of serum haptoglobin types in American
negroes: evidence for a third allele Hp 2m
Amer.J.Hum.Genet.12,160(1960)
72. Giedon, A., J.J.Scheidegger
Kongenitale Immunphase bei Fehlen spezifischer B2-
Globuline und quantitativ normalen Gammaglobulinen
Helvet.Paediat.Acta 12,241 (1957)
73. Gold, E.R., W.J.Mandy, H.H.Fudenberg
Relation between Gm(f) and the structure of the
gamma-globulin molecule
Nature 207,1099 (1965)

74. Gold, E.R., L.Martensson, C.Ropartz, L.Rivat,
P.Y.Rousseau
A determinant of human gamma-globulin
Vox.Sang.10,299 (1965)
75. Grabar, P., C.A.Williams
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés
electrophoretiques et immunochimiques d'un mélange
der proteins. Application au sérum sanguin.
Biochim.Biophysic.Acta 10,193 (1953)
76. Grey, H.M., H.G.Kunkel
H chain subgroups of myeloma proteins and normal 7S
gamma-globulins
J.exp.Med. 120,253 (1964)
77. Gross, D., W.Terry, W.V.Epstein
The association of hereditary gamma-globulin(a) acti-
vity with a fragment of human gamma-globulin produced
by papain digestion
Biochem.Biophysic.Research Commun 7,259 (1962)
78. Grubb, R.
Agglutination of erythrocytes coated with "incomplete"
anti Rh by certain rheumatoid arthritic sera and some
other sera. The existence of human serum groups
Acta path.microbiol.scand.39,195 (1956)
79. Grubb, R., A.B.Laurell
Hereditary serological human serum groups
Acta path.microbiol.scand.39,390 (1956)
80. Hallermann, W., K.H.Stürner
Die Verteilung der Gc-Typen in Schleswig-Holstein
Blut 9, 185 (1963)
81. Harboe, M.
Quantitative studies on the haemagglutination-inhibition
reaction for determination of Gm-types
Acta path.microb.scand. 47,199 (1959)
82. Harboe, M., J.Lundevall
A new type in the Gm-system
Acta path.microb.scand. 45,357 (1959)
83. Harboe, M., C.K.Osterland, M.Mannik, H.G.Kunkel
Genetic characters of Human-Gammaglobulins
in myeloma proteins
J.exp.Med.116,719 (1962)
84. Harboe, M., J.Deverill, H.C.Godal
Antigenic heterogenety of Waldenström type
gamma-M-globulins
Scand.J.Haemat.2,137 (1965)
85. Harris, H., M.Whittaker, H.Lehmann, E.Siek
The pseudocholinesterase variants. Esterase levels
and dibucaine numbers in families selected through
suxamethonium sensitive individuals
Acta Genet.et.Stat.Med.10,1 (1960)

86. Harowitz, F.,
Antibody Formation and the coding problem
Nature (Lond.) 205,847 (1965)
87. Heilmeyer, L., W.Keller, O.Vivell, W.Keiderling,
K.Keiderling, K.Betke, F.Wöhler, H.E.Schultze
Kongenitale Atransferrinämie bei einem 7 Jahre
alten Kind
Dtsch.med.Wschr.86,1745 (1961)
88. Helfer, U.
Zur Technik der Gc-Bestimmung
Dtsch.Ztschr.gerichtl.Med.57,214 (1966)
89. Helfer, U., M.Bolkenius
Gc-Diagnostik und Proteolyse in gelagerten Bluten,
Leichenbluten und Blutspuren
Dtsch.Ztschr.gerichtl.Med. 58,76 (1966)
90. Hess, M., R.Bütler
Untersuchungen über die Gc-Gruppen von Hirschfeld
Schw.Med.Wschr.43,1351 (1962)
91. Hildemann, H.
Immunogenetics
Holden-Day San Francisco (1970)
92. Hilgermann, R.
Veränderungen der Gc-Varianten durch enzymatische
Einwirkungen
Ztschr.für klin.Chemie und klin.Biochemie 7,617 (1969)
93. Hilschmann, N.
Zum Mechanismus der Antikörperbildung
Hoppe Seylers, Z.Physiol.Chem.348,1291 (1967)
94. Hilschmann, N., L.C.Craig
Amino acid sequence studies with Bence Jones proteins
Proc.Nat.Acad.Sc.53,1403 (1965)
95. Hirschfeld, J.
Immune-electrophoretic demonstration of qualitativ
differences in human sera and their relation to the
haptoglobins
Acta path.microbiol.scand.47,160 (1959)
96. Hirschfeld, J.
Immunelectrophoresis-Procedure and application to the
study of group specific variations in sera
Science Tools,7,No.2,18 (1960)
97. Hirschfeld, J.
The Gc-system. Immunelectrophoresis studies of normal
human sera with special reference to new genetically
determined serum system (Gc)
Progr.Allergy 6,155 (1962)

98. Hirschfeld, J.
The use of immunoelectrophoresis in the analysis of normal sera and in studies of the inheritance of certain serum proteins
Science Tools 9, 17 (1962)
99. Hirschfeld, J. L. Beckman
A new group specific serum system (Gc-groups) in relation to blood and serum groups
Acta genet.et.stat.Med.10,48 (1960)
100. Hirschfeld, J., B.Jonsson, M.Rasmuson
Inheritance of a new group specific system demonstrated in normal human sera by means of an immunoelectrophoretic technique
Nature 185,931 (1960)
101. Hirschfeld J., B.A.Nilsson
Immuno-electrophoretic studies of serum proteins with particular reference to the Gc-system in exchange-transfused newborns. A preliminary report
Acta path.microbiol.scand.56,471 (1962)
102. Hitzig, W.H.
Die physiologische Entwicklung der Immunglobuline
Helv.paediat.Acta 12,596 (1957)
103. Hitzig, W.H.
Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin,
Springer Berlin/Göttingen/Heidelberg (1963)
104. Holzhausen, G., W.Dürwald, H.Hunger
Untersuchungen zum Gc-System
Dtsch.Ztschr.gerichtl.Med.55,307 (1964)
105. Ishizaka, K., T.Ishizaka, M.M.Hornbrook
Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody
J.Immunol. 97,840 (1966)
106. Jacob, F., J.Monod
Genetic regulatory mechanismus in the synthesis of proteins
J.Mol.Biol.3,318 (1961)
107. Jenssen, W.
Untersuchungen zur Genetik der gruppenspezifischen Komponente
Naturwiss.Diss.München (1962)
108. Kalow,W., D.R.Gunn
Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum
Ann.Human.Genet.23,239 (1959)
109. Kanzow, U., P.Ulbrich
Die gruppenspezifische Komponente Gc in paraproteinämischen Seren
Klin.Wschr.43,1237 (1965)

110. Karlson, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und
Naturwissenschaftler
Stuttgart, Thieme-Verlag (1963)
111. Klemperer, M.R., E.R.Holbrook, H.H.Fudenberg
Gm(20), a new hereditary gammaglobulin factor
Amer.J.Genet.18,433 (1966)
112. Klose, J.
Untersuchungen zur Populationsgenetik der gruppen-
spezifischen Komponente (Gc) in Südbayern
Naturwiss.Diss.München (1962)
113. Knedel, M.
Die Doppel-Albuminämie, eine neue erbliche Protein-
anomalie
Blut 3,129 (1959)
114. Korngold, L.
Abnormal plasma components and their significance
in disease
Ann. New York Acad.Sc. 94,110,(1961)
115. Koshland, M., F.Englberger, M.Erwin, S.Gaddone
Modification of amino acid residues in anti-p-
azobenzearsonic acid antibody during extensive
iodination
J.biol.Chem.238,1343 (1963)
116. Koshland, M., F.Englberger
Proc.nat.Acad.Sci.50,61 (1963)
117. Koshland, M.,
Location of specificity and allotypic amino acid
residues in antibody Fd fragments.
Cold Spring Harbor Symp.32,119(1967)
118. Kühn, R.A.
Immunelektrophorese-Fibel, Grundlagen und Anleitung
zum Verständnis typischer Bilder
VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1969)
119. Kummer, H., J.Laissue, H.Spiess, R.Plugshaupt,
U.Bucher
Familiäre Analphalipoproteinämie
Schweiz.med.Wschr.98,406 (1968)
120. Kunkel, H.G., J.C.Allen, H.M.Grey, L.Martensson,
R.Grubb
A relationship between the H chain groups of 7S
gamma-globulin and the Gm system
Nature 203,413 (1964)
121. Kunkel, H.G., W.J.Yount, S.D.Litwin
Genetically determined antigen of the Ne subgroup
of gamma-globulin: Detection by precipitating analysis
Science 154,1041 (1966)

123. Lawler, S.D., S.Cohen
Distribution of allotypic specificities on the peptide chains of human gamma-globulin
Immunology 8,206 (1965)
124. Lehmann, H., J.Liddell
Genetical variants of human serum pseudocholinesterase
Progr.Med.Genet.3,75 (1964)
125. Lennox, E.S., M.Kohn
Immunglobulins
Ann.Rev.Biochem.36,365 (1967)
126. Lennox, E.S., P.M.Knopf, A.J.Munro, R.M.E.Parkhouse
A search for biosynthetic subunits of light and heavy chains of immunglobulins
Cold Spring Harbor Sympos.Quant.Biol.32,249 (1967)
127. Linnet-Jepsen, P., G.Galatius-Jensen, M.Hauge
On the inheritance of the Gm-serum group
Acta genet.statist.med.82,164 (1958)
128. Litwin, S.D., H.G.Kunkel
A gamma-globulin genetic factor related to Gm(a) but localized to a different portion of the same heavy chains
Nature 210,866 (1966)
129. Litwin, S.D., H.G.Kunkel
The genetic control of gamma-globulin heavy chains. Studies of the major heavy subgroup utilizing multiple genetic markers
J.exp.Med.125,847 (1967)
130. Litwin, S.D., H.G.Kunkel
The relationship between the InV(1) and (2) genetic antigens of kappa human light chains
J.Immunol.99,603 (1967)
131. van Loghem, E., L.Martensson
Genetic (Gm) determinants of the gamma-3-subclass of human IgG immunoglobulins
Vox.Sang.13,369 (1967)
132. Mannik, M., H.G.Kunkel
Classification of myeloma proteins, Bence-Jones proteins and macroglobulins into two groups on the basis of commun antigenic characters
J.Exp.Med.116,859 (1962)
133. Mansa, B.
Immunoelectrophoretic analysis of the Go-types in human sera
Acta path.microbiol.scand.55,250 (1962)
134. Martensson, L.
Gm character of M-components
Acta Med.Scand. 87,367 (1961)

135. Martensson, L., H.G.Kunkel
Distribution among the gamma-globulin molecules
of different genetically determined antigenic-
specificities in the Gm system
J.Exp.Med.122,799 (1965)
136. Martensson, L., E.v.Loghem, H.Matsumoto, J.Nielson
Gm(s) and Gm(t): Genetic determinants of human
gamma-globulin
Vox.Sang.11 393 (1966)
137. Mekta, S.R., W.N.Jensen
Haptoglobins in Haemoglobinopathy: A genetic and
clinical study
Brit.J.of Haematology 6, No.3,250 (1960)
138. Miller, F., H.Metzger
Characterization of a human macroglobulin
I. Distribution of the disulfide bonds
J.biol.Chem.240,4740 (1965)
139. Milstein, C.
The disulfide bridges of immunglobulin BJ-chains.
Biochem.J.101,338 (1966)
140. Molter
Arbeitsanweisung zur Bestimmung der Gc-Typen in
der Immunelektrophorese
Dr.Molter GmbH, 69 Heidelberg 1
141. Molter
Arbeitsanweisung zur Bestimmung der Gm- und InV-
Gruppen
Dr.Molter GmbH, 69 Heidelberg 1
142. Natvig, J.B.,
A "new" gammaglobulin factor
Nature 211,318 (1966)
- 143a. Natvig, J.B., H.G.Kunkel, S.D.Litwin
Genetic markers of the heavy chain subgroups of
human gamma-G-globulin
Cold Spring Harbor Sympos.Quant.Biol.32,173 (1967)
- 143b. Natvig, J.B., H.G.Kunkel, W.J.Yount, J.C.Nielsen
Further studies on the gamma-G-heavy chain gene
complexes, with particular reference to the genetic
markers Gm(g) and Gm(a)
J.exp.Med.128,763 (1968)
144. Nerström, B.
On the inheritance of the Gc-system. A Danish family
study
Acta genet.stat.med.13,30 (1963)
145. Nerström, B., J.Skafte Jensen
Immunelectrophoretic analysis of blood stains with
special reference to Gc-grouping
Acta path.microbiol.scand.58,257 (1963)

146. Neurath, H.
The apparent shape of protein molecules
J.Amer.chem.Soc.61,1841 (1939)
147. Nilsson, U.
Gm characters of 7S gamma-myeloma-proteins and corresponding individual normal gamma-globulins
Acta path.microbiol.scand.61,181 (1964)
148. Nossal, G.J.V., O.Mäkelä
Kinetic studies of the incidence of cells appearing
J.Immunol. 88,604 (1962)
149. Olins, D.E., G.M.Edelman
The antigenetic structure of the polypeptide chains of human gammaglobulin
J.exp.Med.116,635 (1962)
150. Omoto, K.
Vergleichende Untersuchungen zur Allelenhäufigkeit des Gc-Systems bei asiatischen und europäischen Populationen
Naturwiss.Diss.München (1963)
151. Ouchterlony, Ö.
Antigen-antibody reactions in gels
Acta path.microbiol.scand.26,507(1949)
152. Ouchterlony, Ö.
Diffusion-in-gel methods for immunological analysis
Progr.Allergy 5,1 (1958)
153. Oudin, J.
Specific precipitation in gels and its application to immunochemical analysis
Meth.med.Res.5,335 (1952)
154. Ovary, Z., F.Karush
Studies on the immunologic mechanism of anaphylaxis
J.Immunol.86,146 (1961)
- 155a. Pauling, L.
A theory of the structure and process of formation of antibodies
J.Amer.chem.Soc.62,2643 (1940)
- 155b. Peacock, A.C.
Serum haptoglobin type and leukemia: An association with possible etiological significance
J.nat.Cancer inst.36,631 (1966)
156. Pernis, B., G.Chiappino
Identification in human lymphoid tissues of cells produce group I or group II gamma-globulins
Immunology 7,500 (1964)
157. Pernis, B.
Relationship between the heterogeneity of immunoglobulins and the differentiation of plasma cells
Cold Spring Harbor Symp.32,333 (1967)

158. Podliachouk, L., A.Eyquem, F.Jaqueline
Observations sur certaines propriétés du facteur
sérique Gm
Commun.présentée a la Soc.Franc.de Microbiol.(1960)
159. Pope, C., M.Stevens
The purification of antitoxin by absorption of non-
antitoxin antibodies
Brit.J.exp.Path.34,56 (1953)
160. Pope, C., M.Stevens
Isolation of a crystalline protein from highly purified diphtheria toxin
Lancet II,1190 (1953)
161. Porter, R.R.
The hydrolysis of rabbit gamma-globulins and antibodies with crystalline papain
Biochem.J.73,119 (1959)
162. Porter, R.R.
The structure of gamma-globulins and antibodies
Sympos.on Basic Problems in Neoplastic Disease,
New York Columbia University Press 117 (1962)
163. Porter, R.R.
The structure of heavy chains of immunoglobulin and its relevance the nature of the antibody-combining site.
Biochem.J.105,417 (1967)
164. Porter, R.R.
The structure of antibodies
Sci.Amer.217,81 (1967)
165. Potter, M.
Plasmacell neoplasia in single host: mosaic of different protein-producing cell types
J.exp.Med.115,339 (1962)
166. Prahl, J.W.
The C-terminal sequences of the heavy chains of human IgG myeloma proteins of differing isotypes and allotypes
Biochem.J.105,1019 (1967)
167. Prokop, O., G.Bundschuh
Die Technik und die Bedeutung der Haptoglobine und Gm-Gruppen in Klinik und Gerichtsmedizin
Walter der Gruyter, Berlin (1963)
168. Prokop, O., D.Schlesinger, H.Falk
Ein Schnellverfahren zur Darstellung der menschlichen Serumproteinfraktionen: Elektropräzipitation
Das Deutsche Gesundheitswesen 18,760 (1963)
169. Putnam, F.W., C.W.Easley
Structural studies of the immunoglobulins
J.Biol.Chem.240,1626 (1965)

170. Rabe, F., E.Salomon
Über Faserstoffmangel im Blute bei einem Falle von
Hämophilie
Dtsch.Arch.klin.Med.132,240 (1920)
171. Ritter, H.
Formalgenetik und Populationsgenetik der Gamma-
globulin-serum-gruppen
Ärztl.Forsch.17,417 (1963)
172. Ritter, H., K.H.Drescher
Bestimmungstechnik der Gamma-globulin-Polymorphismen
Gm und InV
Ärztl.Lab.10,88 (1964)
173. Ritter, H.
Genetische Regulation der Biosynthese von Proteinen
Bibliotheca haemath.No.32,S.Karger Basel/New York
(1969)
174. Rivat, L.
Systèmes Gm, InV, Isf und Immunglobulinopathies
Thesis. Centre Departmental de Transfusion Sanguine
et de Genetique Humain, Rouen (1967)
175. Ropartz, C.
Les groupes seriques Gm
Rev.franc.Et.clin.biol.V,9,933 (1960)
176. Ropartz, C., P.Y.Rousseau, L.Rivat, J.Lenoir
Étude génétique du facteur sérique In(V).
Fréquences dans certaines populations
Rev.franc.Et.clin.biol.6,374 (1961)
177. Ropartz, C., L.Rivat, P.Y.Rousseau
Deux nouveaux facteurs dans les systèmes héréditaires
de gamma-globuline: Gm(e) et InV(1)
9.Congr.Soc.Int.Blood Transf. Mexico (1962)
178. Ropartz, C., L.Rivat. P.Y.Rousseau
Le Gm(b) et ses problèmes
Vox Sang.8,717 (1963)
179. Ropartz, C., L.Rivat, P.Y.Rousseau, H.Baitsch,
J.van Loghem
Les systèmes Gm et InV en Europe
Acta genet. (Basel) 13,109 (1963)
180. Ropartz, C., L.Rivat, P.Y.Rousseau, J.M.Fine
Myélomes, Maladies de Waldenström et Groupes de
Gamma-Globulines Gm et InV
Rev.franc.Et.clin.biol.10,507 (1965)
181. Ropartz, C., L.Rivat, P.Y.Rousseau, H.H.Fudenberg,
R.Molter, C.Salomon
Seven new human serum factors presumably supported
by the gammaglobulins
Vox.Sang.11,99 (1966)

182. Ropartz, C., P.Y.Rousseau, L.Rivat, C.Rivat
Un Nouveau facteur du systeme Gm:Le Gm(18)
Rev.franc.Et.clin.biol. 12,443 (1967)
183. Rosen, B.J., T.W.Smith, K.J.Bloch
Multiple myeloma associated with two serum M-components, IgG type K and IgG type L
New England J.Med. 277,902 (1967)
184. Roser, H.
Bemerkungen zum Nachweis von Paraproteinämien und ihrer klinischen Bedeutung
Dtsch.Med.Wschr.93,1324 (1968)
185. Rowe, D., J.Fahey
A new class of human immunglobulins
J.exp.Med.121,171,185 (1965)
186. Salt, H.B., O.H.Wolff, J.K.Lloyd, A.S.Fosbrooke, A.H.Cameron, D.V.Hubble
On having no beta-lipoprotein: a syndrome comprising a-beta-lipoproteinemia, acanthocytosis and steatorrhoea
Lancet 2,325 (1960)
187. Scheidegger, J.J.
Une micro-méthode de l'immunoélectrophorèse
Internat.Arch.Allergy 7,103 (1955)
188. Schlesinger, D., A.Vogt, O.Prokop
Die Methodik der Gc-Bestimmung (mit Frequenzangaben für Berlin)
Dtsch.Gesd.Wes.18,332 (1963)
189. Schwick, G., K.Störiko
Qualitative und quantitative Plasmaproteinbestimmung durch Immunopräzipitation
Laboratoriumsblätter 8,11 (1958)
190. Singer, S.J.
On the chemical structure of the reactive sites of antibody molecules
Proc.nat.Acad.Sci.41,1041 (1955)
191. Smithies, O.
Zone electrophoresis in starchgels: group variations in the serum proteins of normal human adults
Biochem.J.61,629 (1955)
192. Smithies, O., N.F.Walker
Notation for serum protein groups and the genes controlling their inheritance
Nature 178,694 (1956)
193. Smithies, O.
Variations in human serum-beta-globulins
Nature 180,1482 (1957)
194. Smithies, O., G.E.Connell, G.H.Dixon
Cromosomal rearrangements and the evolution of haptoglobin genes
Nature 196,232 (1962)

195. Spengler, G.A., L.A.Roulet, R.Bütler, A.Hässig,
G.R.Riva
Zur Antigenanalyse von Paraproteinen
Schweiz.Med.Wschr.90,1262 (1960)
196. Stäps, R., G.Bundschuh, H.Falk
Über Haptoglobinfunde an Kranken der Berliner
Universitäts-Hautklinik
Dtsch.Ges.Wesen 16,59 (1961)
197. Steffen, C.
Allgemeine und experimentelle Immunologie und
Immunopathologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1968)
- 198a.Steinberg, A.G., B.D.Giles, R.Stauffer
A Gm-like factor present in Negroes and rare or
absent in whites: Its relation to Gm(a) and Gm(x)
Amer.J.hum.Genet.12,44 (1960)
- 198b.Steinberg,A.G., R.Stauffer, H.Fudenberg
Distribution of Gm(a) and Gm(like) among Javanese,
Djuka Negroes, Oyana and Carib Indians
Nature 185, No.4709,324 (1960)
199. Steinberg, A.G.
Progress in the study of genetically determined human
gamma globulin types (the Gm and InV groupes)
Progr.Med.Genet.2,1 (1962)
200. Steinberg, A.G., J.A.Wilson, S.Lanset
A new human gamma-globulin factor determined by
an allele of the InV locus
Vox.Sang.7,151 (1962)
201. Steinberg, A.G., J.A.Wilson
Studies on the hereditary gamma globulin factors:
Evidence that Gm(b) in whites and Negroes is not
the same and that Gm(like) is determined by an
allele at the Gm-locus
Amer.J.hum.Genet. 15,96 (1963)
202. Steinberg, A.G., R.Golblum
A genetic study of the antigens associated with
the Gm(b) factor of human gamma-globulin
Amer.J.hum.Genet.17,133(1965)
- 203a.Steinberg, A.G.
Genetic variations in human immunoglobulins:
The Gm and InV types.
T.J.Greenwalt Sympositum on Immunogenetics,
Philadelphia Lippincott (1967)
- 203b.Steinberg, A.G., J.Rostenberg
InV(1) Allotype: Effect of immunoglobulin G heavy
chain subtype of its expression
Science 164,1072 (1969)

204. Stöss, B., H.I.Pettenkofer
Über die Thermolabilität der erblichen Gc-Merkmale
des Serums
Zbl.Bakt.190,277 (1963)
205. Taranta, A., E.C.Franklin
Complement fixation by antibody fragments
Science 134, 1981 (1961)
206. Terry, W.D., J.L.Fahey
Subclasses of human gamma-2-globulin based on
Differences in the heavy polypeptide chains
Science 146,400 (1964)
207. Terry, W.D., J.L.Fahey, A.G.Steinberg
Gm and InV factors in subclasses of human IgG
J.exp.Med.122,4 (1965)
208. Tischendorf, F.W.
Subtypes of human lambda chains and the amino acid
substitution at position 190: Structural and genetic
implications
Behring-Werke Mitteilungen 49,100 (1969)
209. Tiselius, A., E.A.Kabat
An electrophoretic study of immune sera and purified
antibody preparations.
J.exp.Med.69,119 (1939)
210. Titain, K., E.Whitley jr., L.Avogardo, F. Putnam
Immunglobulin structure: Partial Amino Acid Sequence
of a Bence Jones Protein
Science 149,1090 (1965)
211. Uriel, J., H.Götz, P.Grabar
Étude de la séruloplasmine de sérum humain par
l'électrophorèse en gélose et l'analyse immuno-
électrophorétique. Microdétection colorimétrique
du cuivre lié aux protéines
Schweiz.Med.Wschr.87,431 (1957)
212. Uriel, J., P.Grabar, Ch.Wunderly
Étude d'un sérum de macroglobulinémie par l'électro-
phorèse en gélose et sur papier et par ultra centri-
fugation
Clin.Chim.Acta 2,35 (1957)
213. Vaerman, J.P., J.F.Heremans
Subclasses of human immunglobulin based on differences
in the alpha-polypeptide chain
Science 153,647 (1966)
214. Vyas, G.N., H.H.Fudenberg
Immunogenetic study of Am(1), the first allotype
of human IgA
Clin.Research 17,469 (1969)
215. Vyas, G.N., H.H.Fudenberg
The first genetic marker of human Immunglobulin A
Proc.Nat.Acad.Sciences USA 64,No.4,1211 (1969)

216. Waller, M.V., I.H.Vaughan
Use of anti-Rh-sera for demonstrating agglutination
activating factor in rheumatoid arthritis
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.92,198 (1956)
217. Walter, H., J.Palsson
Zur Häufigkeit der Serumgruppen in Island
Vox Sang. 7,732 (1962)
218. Walter, H., A.Arndt-Hanser, W.Bernhard, G.Heyde
Über die Häufigkeit der Serumgruppen Hp, Gc und Gm
in Südwestdeutschland
Blut 10,225 (1964)
219. Waller, M.V., R.D.Hughes, J.I.Townsend, E.C.Franklin,
H.H.Fudenberg
New serum group Gm(p)
Science 142,1321 (1963)
220. Wendt, G.G., U.Theile
Untersuchungen über den Gc-Factor
Dtsch.med.Wschr.88,696 (1963)
221. Wendt, G.G., J.Krüger, J.Kindermann
Serumgruppen und Krankheit
Humangenetik 6,281 (1968)
222. Wiebecke, D., K.Dickhäuser, C.Goecke
Die Frequenzen der Gamma-Globulin-Serumgruppen Gm
(1,2,4,12) und InV(1) bei Normalpersonen und bei
Carcinomträgern
Bibl.haemat.No.32,64 S.Karger Basel/New York (1969)
223. WHO
Nomenclature for Human Immunglobulins
Bulletin Organ.Mondiale de la Santé 30,447 (1964)
Bulletin Organ.Mondiale de la Santé 35,953 (1966)
224. Zachan, H.G.
Genetischer Code und Anticodex
Münchn.Med.Wschr.29,1513 (1969)

Die vorliegende Arbeit wurde an der 1. Medizinischen Klinik der Universität München (Direktor: Professor Dr. H. Schwiegk) und am Klinisch-Chemischen Institut des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching (Chefarzt Privatdozent Dr. M. Knedel) durchgeführt.

Herrn Professor Dr. H. Schwiegk und Herrn Privatdozent Dr. M. Knedel erlaube ich mir für die freundliche Überlassung des Themas, des Institutmaterials, der Benützung der Institutseinrichtungen und die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Herrn Dr. A. Fateh-Moghadam bin ich für guten Rat und vielseitige Anregung ganz besonders dankbar.

Herrn Professor Dr. J. Jungwirth und seiner Assistentin sei für die lebenswürdige Unterstützung bei der Bestimmung atypischer Gc-Präzipitate gedankt.

Frl. Kirzeder danke ich für Anleitung und Hilfe bei der experimentellen Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 13.7.1944 wurde ich in Berlin-Charlottenburg als Tochter des Arztes Dr. med. Heinz Reinert und seiner Ehefrau, der Ärztin Dr. med. Luise Reinert, geb. Prchalla, geboren.

Die Grund- und Oberschuljahre absolvierte ich in Berlin und erhielt im Februar 1963 das Reifezeugnis. Im Anschluß daran entschloß ich mich zum Medizinstudium. Im April 1966 bestand ich an der Freien Universität Berlin das Physikum. Die ersten klinischen Semester verbrachte ich in Innsbruck und München. Das medizinische Staatsexamen bestand ich im August 1969 an der FU Berlin.

Seit September 1969 wohne ich in München und bin verheiratet mit dem Architekten Dipl. Ing. Michael Maiss.

Im Städtischen Krankenhaus München-Harlaching absolvierte ich den ersten Teil meiner Medizinalassistentenzeit. Zur Zeit bin ich beruflich nicht tätig, um meine Dissertation fertigstellen zu können.

